JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

(19) 日本国特許庁(JP)

(12)公 表 特 許 公 報(A)

(11)特許出顧公表番号

特表2004-501146 (P2004-501146A)

(43) 公表日 平成16年1月15日(2004.1.15)

(51) Int.C1. <sup>7</sup>	FI			テーマコー	ド(参考)
CO7D 333/38	CO7D	333/38		4C023	
A61K 31/381	A61K			4C063	•
A61 K 31/402	A61K	31/4025		4CO71	
- A61K 31/404	A61K	31/404		4C086	
A61K 31/415	6 A61K	31/4155			
	審查請求	未請求 予例	青審査請求 有	(全 149 頁)	最終頁に続く
(21) 出願番号	特顧2002-504246 (P2002-504246)	(71) 出願人	502046788		
(86) (22) 出願日	平成13年6月14日 (2001.6.14)		フアルマシア	・イタリア・エ	ツセ・ピー・
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月18日 (2002.12.18)	ļ	アー		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/006763	ļ	イタリー国、	20152 - \$	ラン、ピア・
(87) 国際公開番号	W02001/098290		ロベルト・コ	ツク、1.2.	
(87) 国際公開日	平成13年12月27日 (2001.12.27)	(74) 代理人	100062007		
(31) 優先権主張番号	09/596, 550		弁理士 川口	義雄	
(32) 優先日	平成12年6月19日 (2000.6.19)	(74) 代理人	100105131		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 井上	満	
		(74) 代理人	100113332		
			弁理士 一入	章夫	
		(74) 代理人	100114188		
		ļ	弁理士 小野	誠	
		(74) 代理人	100103920		
			弁理士 大崎	勝真	
				最	終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害薬として活性のチオフェン誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物

#### (57)【要約】

8 - アミノカルボニルー 2 - カルボキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩である化合物が、それを含む医薬組成物と共に開示される。これらの化合物又は組成物は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症のような、変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患の治療で有用である。

(2)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

#### 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

変化したプロテインキナーセ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患の治療方法であって、それが必要な 乳動物に、有効量の式(I):

【化1】

10

[式中、 $R_1$  及び $R_2$  は、お互いから独立に、水素、人口ゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1$  ~ $C_6$  アルキル若しくはアリール $C_1$  ~ $C_6$  アルキルガら選択された基であるか、又は、 $R_1$  及び $R_2$  は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒になって、一( $CH_2$ ) $_m$  一( $NR_4$ ) $_n$  一( $CH_2$ ) $_p$  一基(式中、 M 及び M は、 されぞれ独立に、 1 から 3 の整数であり、 M は 0 又は 1 であり、 そして M + M 中 は 3 から 5 の整数であり、 M は、 M 水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖M (M )。 M で M アルキル基である)を形成し、

Rgは、場合によって更に置換された、

20

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8 \mathcal{P}$ ルキル、 $C_2 \sim C_8 \mathcal{P}$ ルケニル、 $C_2 \sim C_8 \mathcal{P}$ ルキニル又は $C_2 \sim C_8 \mathcal{P}$ ルキルカルボニル、

i i ) アリール、

ししし) 3 かち7員の炭素環、

i V)窒素、酸素及び硫黄がら選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 7 員の複素環

から選択された基である]

によって表される3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投薬することを含む方法。

#### 【請求項2】

30 .

変化プロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患が、癌、アル ツハイマー疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症がらなる群から選択された細胞増殖異常症である、請求項 1 記載の方法。

### 【請求項3】

癌が、癌、 平上皮細胞癌、リンパ系統又は骨髄系統の造血腫 、間葉起源の腫 、中枢及び末梢神経系の腫 、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカポジ肉腫がら選択される、請求項2記載の方法。

#### 【請求項4】

細胞増殖異常症が、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾 アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎糸球体腎炎並びに手術 後狭窄症及び再狭窄症がら選択される、請求項1記載の方法。

#### 【請求項5】

腫 起因性血管形成及び転移阻害を提供する、請求項1記載の方法。

## 【請求項6】

更に、治療が必要な 乳動物を、放射線治療又は少なくとも1種の細胞増殖抑制若しくは 細胞毒性薬剤と組み合わせた化学療法に付すことを含む、請求項1記載の方法。

#### 【請求項7】

治療が必要な 乳動物がヒトである、請求項1記載の方法。

#### 【請求項8】

 $R_1$  及び $R_2$  が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル又は場合によって置換され 50

(3)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

たアリール若しくはアリール $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択され、そして $R_3$  が請求項 $1^{-1}$  に定義された通りである、請求項1記載の方法。

#### 【請求項9】

 $R_1$  及び  $R_2$  が共に、-( $CH_2$ ) $_m$  -( $NR_4$ ) $_n$  -( $CH_2$ ) $_P$  - 基を形成し、 n が 0 又は 1 であり、 存在する場合  $R_4$  が  $C_1$  ~  $C_4$  アルキル基であり、 m 、 P 及び  $R_3$  が 請求項 1 に定義された通りである、請求項 1 記載の方法。

#### 【請求項10】

式(1):

【化2】

Raは、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル又はC<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルカルボニル、

i i ) アリール、

iii) 3 から7 員の炭素環、

i ∨)窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の複素環

から選択された基である]

によって表される3ーアミノカルポニルー2ーカルポキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項11】

 $R_1$  及び  $R_2$  が、 それぞれ独立に、 水素、  $C_1$  ~  $C_4$  アルキルヌは場合によって置換され たアリール若しくはアリール  $C_1$  ~  $C_4$  アルキル基から選択され、 そして  $R_3$  が請求項 1 0 に定義された通りである、 請求項 1 0 記載の化合物。

#### 【請求項12】

R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> が共に、-( $CH_2$ ) $_m$  -( $NR_4$ ) $_n$  -( $CH_2$ ) $_P$  - 基を形成し、n が 0 又は 1 であり、存在する場合  $R_4$  が  $C_1$   $\sim$   $C_4$  アルキル基であり、m、P 及び  $R_3$  が 請 4 0 水項 1 0 に定義された通りである、請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項13】

式(Ia):

10

20

(4)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【化3】

(式中、R g は請求項10に定義された通りである) によって表される8-アミノカルボニルー2-カルボキサミドーチオフェン誘導体。

【請求項14】

式(16):

【化4】

20

10

(式中、 R  $_3$  は請求項10に定義された通りであるが、 R  $_3$  は、メチル、フェニル、2-カルポキシエチル、2-チエニル、2-フリル、ピロリプン-1-イル-メチル又はピペリプル-1-イル-メチル以外である)

によって表される3-アミノカルホニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体。

【請求項15】

式(1c):

【化5】

30

(式中、Rgは請求項10に定義された通りである)

によって表される3-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン誘導体。

【請求項16】

式(14):

【化6】

(5)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

(式中、 R  $_3$  は請求項10に定義された通りである) によって表される3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体。 【請求項17】 式(Ie):

【化7】

10

20

(式中、 $R_3$  は請求項10に定義された通りであるが、 $R_3$  は、n-プロピル、<math>n-プチル ルヌは場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である) によって表ざれる3-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン誘導体。

【請求項18】

式(If):

【化8】

NH<sub>2</sub>
NH
NH
NH
NH

(式中、R<sub>3</sub> は請求項10に定義された通りである) 30 によって表される3ーアミノカルボニルー2ーカルボキサミドーチオフェン誘導体。 【請求項19】 式(19): 【化9】

40

(式中、 R g は請求項 1 0 に定義された通りであるが、 R g は、エトキシカルボニル、エトキシカルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である) によって表される 3 ーアミノカルボニルー 2 ーカルボキサミドーチオフェン誘導体。 【請求項 2 0】 下記の式( I I ): (6)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【化 1.0】

$$H_3C$$
 $NH_2$ 
 $NH_2$ 
 $NH_2$ 
 $NH_3$ 
 $NH_3$ 

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIに列挙したカルボン酸のいずれが1種と反応 させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニ 10 ルー2-カルボキサミドーチオフェン。

【請求項21】

下記の式(II):

【化11】

20

30

の2-アミノーチオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェンー2-カルポン酸以外の、表 I I に列挙したカルポン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン。

【請求項22】

下記の式([[):

【化12】

の2-アミノーチオフェン誘導体を、麦IIのカルホン酸のいずれが1種と反応させることを含む方法によって得ることができるいずれがの特定の3-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン。

【請求項23】

下記の式( I I ):

【化13】

40

の2-アミノーチオフェン誘導体を、麦IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニルー2-カルボキサミドーチオフェン。

(7)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

【請求項24】

下記の式(【【】):

【化14】

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルポン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン。

【請求項25】

下記の式(II):

【化15】

20

30

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニルー2-カルボキサミドーチオフェン。

【請求項26】

下記の式( I I ):

【化16】

の 2 ーアミノーチオフェン誘導体を、表 I I のカルポン酸のいずれが 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 3 ーアミノカルポニルー 2 ーカルポキサミドーチオフェン。

【請求項27】

下記の式(II):

【化17】

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表「Iのカルボン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の3-アミノカルボニルー2-カルボキサミドーチオフェン。

50

20

30

40

50

(8)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

【請求項28】 下記の式(II): 【化18】

の 2 - アミノーチオフェン誘導体を、表 I I のカルポン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、いずれかの特定の 8 - アミノカルポニルー 2 - カルポキサミドーチオフェン。

【請求項29】

下記の:

1 ) N - [ 3 - カルパモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロペング [ 6 ] チエン - 2 - イル] フェニルアセトアミド、

3) N-[3-カルパモイルー4. 5. 6. 7-テトラヒドロベング [b] チエンー2-イル] プロピオンアミド、

4) N - [ 3 - カルパモイル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロベング [ b ] チエン - 2 - イル] 2 - プチン酸アミド、

5) N - [ 3- カルパモイル- 4 . 5 . 6 . 7-テトラヒドロベンゲ [ b ] チェン- 2- イル] シアノアセトアミド、

6) N-[3-カルパモイル-4.5.6.7-テトラとドロペング[6] チエン-2-イル] シクロプロパンカルポキサミド、

7) N - [ 3- カルパモイル- 4  $\cdot$  . 5  $\cdot$  6  $\cdot$  7-テトラヒドロベング [ 6 ] チエン- 2-イル] イソプチルアミド、

8) N-[3-カルバモイル-4、5、6、7-テトラヒドロベンソ [b] チエン-2-イル] 3、3-シメチルアクリル酸アミド、

9) N-[8-カルパモイル-4.5.6.7-テトラヒドロペング[6] チェンー2-イル] 2-ケトプチルアミド、

1 0 ) N-[3-カルパモイルー4、5、6、7ーテトラヒドロペング[6] チェンー 2 ーイル] <math>N、N-デメチルグリシンアミド、

1 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベング [ 6 ] チエン - 2 - イル] 3 - クロロプロピオンアミド、

1 2 ) N - [ 3 - カルパモイル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロペング [ b ] チエン - 2 - イル] イミダゲール - 4 - カルボキサミド、

13) N-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベング[6] チエン-2-イル] ピロール-2-カルボキサミド、

17) N-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベング[6] チエン-2-イル] ピロール-3-カルボキサミド、

1 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベング [ 6 ] チエン - 2 - イル] ベンズアミド、

```
1 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベンゲ [ b ] チエンー 2
- イル] 4-ピラソールカルポキサミド、
2 O )N - [ 3 - カルパモイルー4. 5. 6. 7 - テトラヒドロベンゲ [ b ] チエンー2
```

- イル] ピコリン酸アミド、

2 1 ) N-[8-カルパモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベンУ [b]チエン-2 ーイル]ニコチン酸アミド、

2 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベング [ 6 ] チエン - 2 - イル] イソニコチン酸アミド、

2 3 ) N - [ 3 - カルパモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロペンゲ [ b ] チエンー 2 - イル] 2 - ピラジンカルポキサミド、

24) N-[3-カルバモイルー4. 5. 6. 7-テトラヒドロベング [6] チエンー2 ーイル] 1 -メチルピロール-2-カルポキサミド、

25) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベンゲ [ b ] チエンー 2 - イル] 3-メチル-2-フロン酸アミド、

2 6 ) N-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベンゲ[b]チエン-2 ーイル] 5 ーメチルイソキサソールー4 - カルボキサミド、

.2 7)N-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベンУ [b]チエン-2 - イル】 8 - メチルイソキサソール- 4 - カルポキサミド、

28) N-[3-カルバモイルー4. 5. 6. 7-テトラヒドロベンゲ [b] チエンー2 - イル] チオフェンー2 - カルポキサミド、

2 9 ) N - [ 3 - カルパモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロペング [ b ] チエン - 2 - イル] チオフェンー 3 - カルポキサミド、

3 O ) N - [ 3 - カルバモイルー4 、5 、6 、7 - テトラヒドロベング [ b ] チエンー 2 ーイル] d I - ピログルタミン酸アミド、

3 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベンソ [ b ] チエン - 2 ーイル] 1 - (アミノカルポニル) - 1 - シクロプロパンカルポキサミド、

3 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベンゲ [ b ] チエン - 2 ーイル】ロートルイル酸アミド、

3 8 ) N - [ 8 - カルバモイル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロベンゲ [ b ] チエン - 2 ーイル] 5-メチルイソキサゲール-3-カルポキサミド、

34) N-[3-カルパモイルー4.5.6.7ーテトラヒドロペング[6] チエンー2 - イル] m - トルイル酸アミド、

35) N-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベンゾ[6] チエン-2 ーイル】 3 ーアミノピラゲールー4 ーカルボキサミド、

8 6 ) N - [ 8 - カルパモイルー4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロペンゲ [ b ] チエンー2 イル] Pートルイル酸アミド、

87) N-[8-カルパモイルー4. 5. 6. 7-テトラヒドロペング [b] チエン-2 - イル] サリチル酸アミド、

38) N-[3-カルバモイル-4. 5. 6. 7-テトラヒドロベンソ [b] チエン-2 ーイル】 3 ーヒドロキシベンズアミド、

39) N-[3-カルパモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル] シクロペンチル アセトアミド、

4 O ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 4 - ヒドロキシ ベンズアミド、

4 1 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 5 - ノルボルネ ソー2-カルポキサミド、

4 2 ) N- [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 2 - フルオロベ ンズアミド、

4 3 ) N- [ 3 - カル バモイル - 5 - イソプロビルーチエン - 2 - イル] 2 - イミゲソリ ドンー4ーカルボキサミド、

10

20

30

JP 2004 501146 A 2004.1.15

```
44) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル] 3-フルオロベ
ンズアミド、
45) N - [3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] N` - アセチル
ームーーアラニンアミド、
4 6 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 4 - フルオロベ
ンスフミト、
47) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]3-ウレイドプ
ロピオンアミド、
4 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソフロビル - チエン - 2 - イル] チオフェン - 2
ーアセトアミド、
                                                          10
4 9 ) N - [ 3 - カル バモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] チオフェン - 3
ーアセトアミド、
5 O ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 3 - シクロペン
チルプロピオンアミド、
5 1 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] シクロヘプタン
カルポキサミド、
52)N-[3-カルバモイル-5-イソフロヒル-チエン-2-イル]2.2-シメチ
ルヘキサン酸アミド、
5 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロビルーチエン - 2 - イル] α - (イソプロ
じリデンアミノオキシ) プロピオンアミド、
                                                          20
5 4 ) N- [ 3 - カル バモイル - 5 - イソフロビル - チエン - 2 - イル ] N. N - シメチ
ルスクシンアミド酸アミド、
5 5 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] ウロカニン酸ア
≥ ド、
5 6 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] フェニルプロピ
オル酸アミド、
5 7 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソフロビルーチエン - 2 - イル] 2 - メチルビラ
ジンー5ーカルボキサミド、
5 8 ) N - [ 8 - カル パモイル - 5 - イソプ ロピル - チエン - 2 - イル] 8 - シア / ベン
ズアミド、
                                                          30
'5 9 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 4 - シアノベン
ズフミド、
6 O ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] N - メチル - 1
- プロリンー水和物、
61)N-[3-カルバモイル-5-イソフロビル-チエン-2-イル] 桂皮酸アミド、
6 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソフロビル - チエン - 2 - イル] 3 - ( 3 - ビリ
ジル)アクリル酸アミド、
6 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 3 . 5 - シメチ
ルイソキサゲールー4ーカルボキサミド、
6 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソフロビルーチエン - 2 - イル] 3 - ( 4 - ビリ
                                                          40
ジル)アクリル酸アミド、
65) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル] 2. 3ージメチ
ルペンズアミド、
.6 6 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 . 4 - ジメチ
ルペンズアミド、
6 7 ) N - [ 8 - カル バモイル - 5 - イソプロピル - チエン - 2 - イル] 2 . 5 - デメチ
ルペンズアミド、
6 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソフロビル - チエン - 2 - イル] 2 . 6 - シメチ
ルペンズアミド、
6 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 3 . 4 - デメチ
                                                          50
```

```
ルペンズアミド、
70)N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]3.5-ジメチ
ルペンズアミド、
7 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] 2 - フェニルプ
ロピオンアミド、
72)N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]3-フェニルプ
ロピオンアミド、
7 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] N - カルバミル
ームーーαーアミノーロープチルアミド、
7 4 ) N - [ 3 - カルパモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] o - トリルアセ
                                                    10
トアミド、
75)N-[3-カルバモイル-5-イソプロピル-チエン-2-イル]m-トリルアセ
トアミド、
7 6 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - イソプロピルーチエン - 2 - イル] P - トリルアセ
トアミド、
77) N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル] 3-ピリテンプ
ロピオンアミド、
78)N-[3-カルパモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]o-アニス酸アミド
7 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - フェニル - チエン - 2 - イル] 3 - メチルサリチル
                                                    20
酸アミド、
80) N-[3-カルバモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] 4-メチルサリチル
酸アミド、
8 1 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - フェニル - チエン - 2 - イル] 5 - メチルサリチル
酸アミド、
82) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]3-メトキシベンズ
アミド、
8 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - フェニルーチエン - 2 - イル] 3 - ヒドロキシ - 4
ーメチルペンズアミド、
84)N-[3-カルパモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]P-アニス酸アミド
                                                    30
85) N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル]フェノキシアセトア
≥F.
8 6 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - フェニル - チエン - 2 - イル] 2 - ヒトロキシフェ
ニルアセトアミド、
87) N-[3-カルバモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] 3-ヒドロキシフェ
ニルアセトアミド、
8 8 ) N - [ 8 - カルハモイル - 5 - フェニル - チエン - 2 - イル] 4 - ヒドロキシフェ
ニルアセトアミド、
89)N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] ムーーマンテル酸ア
≅ F .
90) N-[3-カルバモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] 3-ヒドロキシーロ
ートルイル酸アミド、
9 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - フェニルーチエン - 2 - イル] α - フルオロフェニ
ルアセトアミド、
9 2 ) N - [ 3 - カルパモイル - 5 - フェニルーチエン - 2 - イル] 2 - フルオロフェニ
ルアセトアミド、
```

9 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - フェニルーチエン - 2 - イル] 3 - フルオロフェニ ルアセトアミド、

9 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - フェニルーチエン - 2 - イル] 4 - フルオロフェニ 50

```
ルアセトアミド、
```

- 9 5 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] 3 (2 チエニル) アクリル酸アミド、
- 9 6 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] 3 (3 チエニル )アクリル酸アミド、
- 97) N- [3-カルパモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] 3- (2-チエニル) プロパン酸アミド、
- 9 8 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] 2 クロロベンズアミド、
- 99) N [8 カルバモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] 8 クロロベンスア 10 ≥ ド、
- 1 0 0 ) N [ 3 カルバモイル 5 フェニル チエン 2 イル] 4 クロロベンズアミド、
- 101) N- [3-カルパモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] N-プロピルマレアミド酸アミド、
- 102) N [8 カルパモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] N' アセチル d I アリルグリシンアミド、
- 1 0 3 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] N ' アセチルーむ | -プロリンアミド、
- 104) N-[3-カルパモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] 3-(1-ピペリ 20 プン) プロピオンアミド、
- 1 0 5 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニル チエン 2 イル] 2 クロロニコチン酸アミド、
- 106) N- [3-カルバモイル-5-フェニル-チエン-2-イル] 6-クロロニコチン酸アミド、
- 1 0 8 ) N [ 3 カルバモイル 5 フェニル チエン 2 イル] N ' アセチル よー パリンアミド、
- 109) N-[3-カルバモイル-5-フェニルーチエン-2-イル] d-1-アラニル- 80 d-1-アラニン、
- 1 1 0 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニル チエン 2 イル] インドール 6 カルボキサミド、
- 1 1 1 ) N [ 3 カルバモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] ベンソフラン 2 カルポキサミド、
- 1 1 2 ) N [ 3 カルパモイル 5 フェニル チエン 2 イル] 1 フェニル 1 シクロプロバンカルボキサミド、
- 1 1 3 ) N [ 3 カルバモイル 5 フェニル チエン 2 イル] シクロヘプチルア セトアミド、
  - 114) N-[3-カルパモイルー5-フェニルーチエンー2-イル] α-メチル桂皮酸 4 アミド、
  - · 1 1 5 ) N [ 8 カルバモイル 5 フェニルーチエン 2 イル] 2 アセチルベン ズアミド、
  - $1\ 1\ 6\ )\ N-\ [\ 8- 
    all$   $N-\ [\ 8-$
  - 1 1 7 ) N [ 8 カルパモイル 5 ペンプルーチエン 2 イル] O クマル酸アミド、
  - 1 1 8 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンジル チエン 2 イル] 3 ヒドロキシ桂皮酸アミド、
  - 119)N-[3-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル]4-ヒドロキシ桂 50

皮酸アミド、

- 1 2 0 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンデル チエン 2 イル] P クマル酸アミド、
- 1 2 1 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンデル チエン 2 イル] 4 イソプロピルペンズアミド、
- 1 2 2 ) N [ 3 カルパモイル 5 ベンデルーチエン 2 イル] 2 ( 3 . 5 キシリル) アセトアミド、
- 1 2 3 ) N [3 カルバモイル 5 ペンジル チエン 2 イル] フタルアミド酸アミド、
- 124) N-[3-カルパモイル-5-ペンプルーチエン-2-イル] N-カルパモイル 10 マレアミド酸アミド、
- 1 2 5 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンジルーチエン 2 イル] 3 ジメチルアミノベンズアミド、
- 1 2 6 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンジル チエン 2 イル] 4 ジメチルアミノペンズアミド、
- 1 2 7 ) N [ 3 カルバモイル 5 ベンジル チエン 2 イル] 2 ジメチルアミノベンズアミド、
- 1 2 8 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンジルーチエン 2 イル] N ' カルバミル - d | - ノルバリンアミド、
- 1 2 9 ) N [ 3- カル  $\mathcal{N}$  モイル 5-  $\mathcal{N}$   $\mathcal{N$
- 1 3 0 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンデルーチエン 2 イル] N カルパミルーム | パリン、
- 1 3 1 ) N [3 カルバモイル 5 ペンデルーチエン 2 イル] α フルオロ桂皮酸アミド、
- 1 3 2 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンデル チェン 2 イル] 3 メトキシ 4 メチルペンズアミド、
- 1 3 3 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンデル チエン 2 イル] インドール 2 -カルボキサミド、
- 1 3 4 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンプル チエン 2 イル] 4 ヒドロキシ 80 3 . 5 ジメチルペンズアミド、
- 1 3 5 ) N [ 3 カルパモイル- 5 ペンデル- チエン- 2 イル] インドール- 3 カルボキサミド、
- 1 8 6 ) N [ 8 カルパモイル 5 ベンデルーチエン 2 イル] ベンデルオキシアセトアミド、
- 1 3 7 ) N [ 3 カルバモイル 5 ペンジルーチエン 2 イル] インドール 5 カルボキサミド、
- 1 3 8 )N [ 3 カルパモイル 5 ペンジルーチエン 2 イル] 4 ジメチルアミノプチルアミド、
- 1 3 9 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンデルーチエン 2 イル] インドール 4 4 D カルホキサミド、
- 1 4 0 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンプルーチエン 2 イル] 3 メトキシサリチル酸アミド、
- 1 4 1 ) N [ 8 カルパモイル 5 ペンプルーチエン 2 イル] 4 メトキシサリチル酸アミド、
- 1 4 2 ) N [ 8 カルバモイル 5 ペンプルーチエン 2 イル] 5 メトキシサリチル酸アミド、
- 1 4 3 ) N [ 3 カルパモイル 5 ペンジルーチエン 2 イル] 5 ペンズイミダ ソールカルポキサミド、
- 144)N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル]3-ヒドロキシ- 50

JP 2004 501146 A 2004.1.15

```
4-メトキシベンズアミド、
 1 4 5 ) N - [ 3 - カル バモイル - 5 - ペンプル - チエン - 2 - イル] インダゾール - 3
 - カルポキサミド、
 1 4 6 )N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チエン-2-イル] バニリン酸 アミド
 1 4 7 ) N - [ 3 - カル / モイル - 5 - ペンプル - チエン - 2 - イル] 4 - ヒ ドロキシフ
 ェノキシアセトアミド、
 1 4 8 ) N - [ 3 - カルバモイルー 5 - ペンデルーチエンー 2 - イル] 6 - メトキシサリ
 チル酸アミド、
 149)N-[8-カルバモイル-5-ペンジル-チエン-2-イル]4-イミダゲール
                                                            10
 アセトアミド、
 1 5 0 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - ペンジルーチエン - 2 - イル] N - ( 2 - フロイ
 ル) グリシンアミド、
 .1 5 1 )N - [ 3 - カルパモイル - 5 - ペンデルーチエン - 2 - イル] 6 - カルポキシプ
 ツン、
 1 5 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ペンデル - チエン - 2 - イル] β - マレイミドブ
 ロピオンアミド、
 1 5 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ペンプルーチエン - 2 - イル] 8 . 4 - シヒドロ
 ー2.2-タメメチルー4-オキソー2k-ピランー6-カルポキサミド、
 1 5 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 1
                                                             20
 ーアセチルピペリプンー4 - カルボキサミド、
 1 5 5 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 1
 ーナフトエ酸アミド、
 1 5 6 ) N - [ 3 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 2
 ーナフトエ酸アミド、
 1 5 7 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 4
・・一クロロサリチル酸アミド、
 1 5 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 5
 - クロロサリチル酸アミド、
 1 5 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 3
                                                             30
 - クロロー4 - ヒドロキシベンズアミド、
 160) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル) -チエン-2-イル] 8
 - クロロサリチル酸アミド、
 1 6 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] N
 ' -アセチルーヒドロキシプロリン、
 1 6 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] キ
 ナルシン酸アミド、
 1 6 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] キ
 ノリンー 3 ーカルボキサミド、
 1 6 4 ) N - [ 8 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] キ
 ノリン・4 - カルポキサミド、
 1 6 5 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 1
 ーイソキノリンカルポキサミド、
 1 6 6 ) N - [ 8 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] キ
 ノリンー 6 ーカルポキサミド、
 1 6 7 ) N - [ 8 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] キ
 ノリンー8ーカルポキサミド、
 1 6 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 6
 - アセトアミドヘキサン酸アミド、
 1 6 9 ) N - [ 3 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] N
```

` -アセチル-dl-ロイシンアミド、 1 7 0 ) N - [ 8 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] N , N'ープーロープロピルー1-アラニンアミド、 1 7 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] N '-α-アセチル-1-アスパラギンアミド、 1 7 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル ) - チエン - 2 - イル] シ ンノリン-4-カルポキサミド、 1 7 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 2 ーキノキサリンカルボキサミド、 - 1 7 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 3 10 ーメチルインデンー2-カルボキサミド、 1 7 5 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエテル) - チエン - 2 - イル] 1 - メチルインドールー 2 - カルホキサミド、 1 7 6 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル ) - チエン - 2 - イル] 1 - メチルインドールー 3 - カルポキサミド、 1 7 7 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] イ ンゲソロンー4-カルポキサミド、 1 7 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 8 - オキソー1 - インゲンカルポキサミド、 1 7 9 ) N - [ 3 - カルパモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 1 20 . 2. 3. 4ーテトラヒドロー2ーナフト工酸アミド、 180) N-[3-カルパモイル-5-(1-フェニルエチル) -チエン-2-イル] 2 - インダニルアセトアミド、 1 8 1 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 1 ーメチルー4-イミダゾールーアセトアミド、 1 8 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル ) - チエン - 2 - イル] ア レカイシンアミド、 1 8 3 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 8 - ペンソイルプロピオンアミド、 184)N-[8-カルパモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4 ーメトキシ桂皮酸アミド、 1 8 5 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 2 ーメトキシ桂皮酸アミド、 #1 8 6 ) N - [ 3 - カルパモイルー 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] ペ ンソ[6]チオフェン-2-カルホキサミド、 187) N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル) -チエン-2-イル] 2 ーイソプロピルー 2 ーフェニルアセトアミド、 1 8 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] N ニーアセチルアントラニル酸アミド、 1 8 9 ) N - [ 3 - カル パモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 4 40 ーアセトアミドベンズアミド、 - 190)N-[3-カルパモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]馬 尿酸フミト、 1 9 1 ) N - [ 3 - カルハモイル - 5 - ( 1 - フェニルエチル) - チエン - 2 - イル] 3 ーアセトアミドペンズアミド、 1 9 2 ) N - [ 3 - カル / モイル - 4 , 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル ] 3 , 4 - メチ レンジオキシフェニルアセトアミド、 · 1 9 3 ) N-[3-カルパモイル-4,5-シメチル-チエン-2-イル]ニコチン尿酸 アミド、 1 9 4 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 . 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル] 4 - イソプロ 50

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

```
ポキシベンズアミド、
 1 9 5 ) N - [ 8 - カルバモイル - 4 . 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル] 8 - (ジエチ
 ルアミノ)プロピオンアミド、
  1 9 6 ) N-[3-カルパモイル-4.5-シメチル-チエン-2-イル]2.5-シメ
 トキシベンズアミド、
  1 9 7 ) N- [ 3 - カル パモイル - 4 . 5 - デメチル - チエン - 2 - イル ] 2. 6 - デメ
 トキシベンズアミド、
  1 9 8 ) N - [ 3 - カルバモイルー4. 5 - シメチルーチエン - 2 - イル] 3. 4 - シメ
 トキシベンズアミド、
 1 9 9 ) N-[3-カルバモイル-4.5-ジメチル-チエン-2-イル]3.5-ジメ
  トキシベンズアミド、
· 200)N-[3-カルパモイル-4.5-ジメチル-チエン-2-イル]2-メトキシ
 フェノキシアセトアミド、
  2 O 1 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 . 5 - デメチル - チエン - 2 - イル] 1 - チミンア
 セトアミド、
 2 0 2 ) N - [ 8 - カルバモイル - 4 . 5 - デメチル - チエン - 2 - イル] インドールー
 3-アセトアミド、
 2 0 3 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 . 5 - デメチル - チエン - 2 - イル] 3 - (2 - テ
  ノイル)-プロピオンアミド、
 2 0 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 - ジメチルーチエン - 2 - イル] 3 - クロロー
                                                       20
 4-メトキシペンズアミド、
 205) N- [8-カルパモイルー4. 5-デメチルーチエン-2-イル] 5-メチルイ
 ンドールー2ーカルポキサミド、
 206) N-[3-カルバモイル-4.5-タメメチル-チエン-2-イル]5-クロロ-
 2-メトキシペンズアミド、
 207) N- [3-カルパモイルー4. 5ージメチルーチエン-2-イル] 1-(2-カ
 ルポキシフェニル)ピロール、
 208) N-[3-カルパモイル-4.5-デメチルーチエン-2-イル]4-(1-H
 ーピロールー1-イル)ペンズアミド、
 209) N-[3-カルパモイル-4.5-シメチルーチエン-2-イル] 1-メチルー
 3-インドールアセトアミド、
 2 1 0 ) N - [ 3 - カルパモイルー4. 5 - ジメチルーチエンー2 - イル] 2 - メチルー
 1 トーペンスイミダソールー5 ーカルホキサミド、
2 1 1 )N-[8-カルバモイル-4.5-デメチル-チエン-2-イル]2-(トリフ
 ルオロメチル)ペンズアミド、
 2 1 2 ) N - [ 8 - カルハモイル - 4 . 5 - シメチルーチエン - 2 - イル] 8 - (トリフ
 ルオロメチル)ペンズアミド、
 2 1 8 ) N-[8-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]4-(トリフ
 ルオロメチル)ペンスアミド、
 2 1 4.) N - [ 3 - カルパモイルー4、5ージメチルーチエンー2ーイル] クロモンー2
                                                       40
 ーカルホキサミド、
 2 1 5 ) N - [ 8 - カルバモイルー4.5 - デメチルーチエンー2 - イル] 5 - ヒドロキ
 シインドールー2ーカルホキサミド、
 2 1 6 ) N - [ 3 - カルハモイル - 4 . 5 - シメチル - チエン - 2 - イル] クロモン - 3
 - カルポキサミド、
 2 1 7 ) N- [ 3 - カル 八 モイル - 4 . 5 - タ メチル - チエン - 2 - イル ] 3 - ヒドロキ
 シー2-キノキサリンカルボキサミド、
 2 1 8 ) N- [ 3 - カル パモイル - 4 、 5 - ダメチル - チエン - 2 - イル] 1 - フェニル
 - 1 - シクロペンタンカルポキサミド、
 2 1 9 ) N- [ 3 - カルパモイルー4. 5 - ジメチルーチエンー2 - イル] 2. 3 - ジク
```

ロロベンズアミド、

 $220)N-[3-\pi\nu\kappa \pi 4.5-3\times\pi\nu -\pi 2-4\nu]2.4-39$ 

ロロペンズアミド、

2 2 1 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 . 5 - シメチル - チエン - 2 - イル] 2 . 5 - シク

ロロベンズアミド、

 $2\ 2\ 2\ )\ N-\ [\ 3\ -\ D\ N\ +\ T\ )\ -\ T\ +\ T\ )\ -\ 2\ -\ 4\ N\ -\ 5\ -\ Y\ +\ N\ -\ T\ +\ T\ )\ -\ 2\ -\ 4\ N\ -\ 1\ 1\ 2\ .$ 

ロロベンズアミド、

2 2 3 ) N - [ 3 - カルバモイルー4. 5 - デメチルーチエンー 2 - イル] 3. 4 - デク

ロロベンズアミド、

2 2 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 、 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル ] 3 、 5 - ジク 10

ロロベンズアミド、

2 2 5 ) N - [ 3 - カル パモイル - 4 . 5 - タ゚メチル - チエン - 2 - イル] 4 - オキソフ

ェニルアミノー2-プテン酸アミド、

2 2 6 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 . 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル] 4 - ( ジメチ

ルアミノ)桂皮酸アミド、

 $227)N-[8-\pi N, E4n-4, 5-y y + n-f x y - 2-4n]N, -9 -0 -0$ 

アセチルームーー 2 - アミノーロープチルアミド、

2 2 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 4 . 5 - デメチルーチエン - 2 - イル] 3 . 4 - メチ

レンプオキシ桂皮酸アミド、

2 2 9 ) N- [3 - カルバモイルー4, 5 - ジメチルーチエンー2 - イル] 7 - メトキシ 20

ペンゲフラン - 2 - カルポキサミド、

2 3 0 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 , 5 - ジメチル - チエン - 2 - イル] 4 - ベンソイ

ルプチルアミド、

2 3 1 ) N - [ 3 - カルバモイルー4 - メチルーチエンー2 - イル] ベンゾ [ 6 ] チオフ

ェンー 8 - アセトアミド、

232) N- [3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル] N゚ーペンゲイルー

8-アラニンアミド、

2 3 3 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル] N ' - アセチル - d

**ーフェニルグリシンアミド、** 

234) N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル] N'-ペンゲイル- 30

**む** | - アラニンアミド、

235)N-[3-カルパモイル-4-メチル-チエン-2-イル]N'-メチル馬尿酸

アミド、

酸アミド、

2 3 7 ) N - [ 3 - カルハモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル] N ' - (フラン - 2

ーイル-アクリル)-グリシンアミド、

2 3 8 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル] ( 3 . 5 - シメトキ

シフェニル)アセトアミド、

239) N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 3. 5ープメトキシ 40

- 4 - メチルペンズアミド、

- 240)N- [3-カルバモイルー4-メチルーチエンー2-イル](2、4-デメトキ

シフェニル) -アセトアミド、

2 4 1 ) N- [ 3 - カル バモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル ] 5 - ( 2 - チエノイ

ル) プチルアミド、

2 4 2 ) N - [ 3 - カル パモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル] 4 - (メチルスルホ

ニル) ペンズアミド、

2 4 3 ) N - [ 3 - カル バモイル - 4 - メチル - チエン - 2 - イル ] フェニルスルホニル

アセトアミド、

244) N-[3-カルパモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-インドールプロ 50

```
ピオンアミド、
```

- 2 4 5 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチルーチエン 2 イル] 3 (メチルスルホニル) ペンスアミド、
- 2 4 6 ) N [ 3 カルバモイル 4 メチル チエン 2 イル] 2 メチル 3 インドールアセトアミド、
- 2 4 7 ) N [ 8 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 2 (メチルスルホニル) ベンズアミド、
- 2 4 8 ) N [ 8 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 4 スルホンアミド ペンプアミド、
- 2 4 9 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル ] 5 メチル 1 フ 10 ェニルピラソール 4 カルボキサミド、
- 250) N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 5-メチル-3-フェニルイソキサゲール-4-カルボキサミド、
- 251) N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 2-ヒドロキシ-5-- (1 k-ピロール-1-イル) ペンズアミド、
- 252) N [3 カルバモイル 4 メチル チエン 2 イル] 4 メチル 2 フェニル 1 . 2 . 8 トリアゲール 5 カルホキサミド 、
- $253)N-[3-nnKE4n-4-xfn-fry-2-4n]N^{-}-rufn-d$
- 254) N- [3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 2. 3-ジメトキシ 20 桂皮酸アミド、
- 255) N [3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 2 ペンズイミタツールプロピオンアミド、
- 256) N [3-カルパモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 2. 5-ジメトキシ 桂皮酸アミド、
- 257) N-[3-カルパモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3, 4-ジメトキシ 桂皮酸アミド、
- 258) N [3 カルバモイル 4 メチル チエン 2 イル] 3. 5 ジメトキシ 桂皮酸アミド、
- 259) N-[3-カルパモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 2、4-ジメトキシ 30 桂皮酸アミド、
- 260) N-[3-カルパモイル-4-メチル-チエン-2-イル] 3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオンアミド、
- 2 6 1 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 9 フルオレンカルホキサミド、
- 2 6 2 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 6 クロロ (2 H) 1 ペングピラン 3 カルポキサミド、
- 263) N [3 カルパモイル- 4 メチルーチエン- 2 イル]  $\epsilon$  マレイミドカプロン酸アミド、
- 264) N-[8-カルパモイル-4-メチルーチエン-2-イル] 5-メトキシインド 40 ール-2-カルボキサミド、
- 2 6 5 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 2 . 3 . 4 トリメトキシペンスアミド、
- 2 6 6 ) N [ 3 カルパモイル 4 メチル チエン 2 イル] 5 ヒドロキシインドール 3 アセトアミド、
- 2 6 7 ) N [ 8 カルバモイル 4 メチルーチエン 2 イル] 2. 4. 5 トリメトキシベンズアミド、
- 2 6 8 ) N [ 3 カルバモイル 6 メチル 4 . 5 . 6 . 7 テトラヒドロチエノ [ 2 . 3 c ] ピリジン 2 イル] 3 . 4 . 5 トリメトキシベンズアミド、
- 269) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[50]

```
2. 3-c] ビリデン-2-イル] 2. 4. 6-トリメトキシベンズアミド、
2 7 0 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ[
2. 3-c] ピリデン-2-イル] 3-クロロベンゲ [6] チオフェン-2-カルポキサ
≅ F.
2 7 1 ) N - [ 3 - カルパモイルー 6 - メチルー4. 5. 6. 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリデン-2-イル]3-(フェニルスルホニル)プロピオンアミド、
272) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 3-c] ビリデンー2ーイル] 4-トルエンスルホニルアセトアミド、
2 7 3 ) N - [ 3 - カルパモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c]ピリプン-2-イル] 4-メチルスルホニルフェニルアセトアミド、
                                                     10
2 7 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 8-c] ピリデンー2-イル] 5-フルオロインドールー3-アセトアミド、
2 7 5 ) N - [ 3 - カルバモイルー 6 - メチルー 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリテンー2ーイル] 3-フタルイミドープロピオンアミド、
276) N-[3-カルバモイルー6-メチルー4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 8-c]ピリデンー2ーイル] 5-メトキシー2-メチルー8-インドールアセトア
≥ F v
277) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 8-c] ピリプンー2-イル] 5-メトキシー1-インダノンー8-アセトアミド、
2 7 8 ) N - [3 - カルパモイル - 6 - メチル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c]ピリプンー2ーイル] 5-(4-クロロフェニル) - 2-フロ酸アミド、
2 7 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリデン-2-イル] 6-クロロキヌレン酸アミド、
2 8 0 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリプンー2ーイル] N˙ー(4ークロロフェニル)マレアミド酸アミド、
281) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラとドロチエノ[
2. 3 - c ] ピリデン - 2 - イル ] N` - P - トシルグリシンアミド、
282) N-[3-カルバモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 3-c] ビリデンー2ーイル] 5-クロロインドールー2ーカルボキサミド、
283) N - [3 - カルハモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ[
2. 3-c]ピリシン-2-イル] N'-(1-ナフチル) マレアミド酸アミド、
2 8 4 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 8-c] ビリデンー2-イル] 8-ヨードペンズアミド、
285) N- [3-カルバモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 8-c] ピリデン-2-イル] 4-ヨードペンズアミド、
286) N-[3-カルパモイル-6-メチル-4.5.6.7-テトラヒドロチエノ[
2. 3-c] ピリシンー2ーイル] N-m-トリルフタルアミド酸アミド、
287) N-[8-カルパモイルー6-メチルー4.5.6.7-テトラヒド白チエノ[
2. 8-c] ピリジン-2-イル] N'-アセチル-d-1-ヒスチジン、
2 8 8 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリジン-2-イル] 3-アセトアミノ-6-プロモベンズアミド、
2 8 9 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2.3-c]ピリデン-2-イル]2-アセトアミド-5-プロモベンズアミド、
^2 9 0 ) N - [ 3 - カルパモイルー 6 - メチルー4、5、6、7-テトラヒドロチエノ [
2. 8-c] ピリテン-2-イル] 2-ヨードフェニルアセトアミド、
2 9 1 ) N - [ 3 - カルパモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラとドロチエノ [
2. 3-c] ピリデンー2ーイル] 4-ヨードフェニルアセトアミド、
2 9 2 ) N - [ 3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [
2. 3-c] ピリシン-2-イル] 8-(3-カルボキサミドプロピル)-1.3-シメ
チルキサンチン、
                                                     50
```

10

20

40

(20)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

2 9 3 ) N - [3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロチエノ [2 、 8 - c] ピリデン - 2 - イル] 7 - プロモキヌレン酸アミド、2 9 4 ) N - [3 - カルバモイル - 6 - メチル - 4 、 5 、 6 、 7 - テトラヒドロチエノ [

2 9 5 ) N - [3 - カルパモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [2 . 3 - c] ピリジン - 2 - イル] インドール - 3 - プチルアミド 、

296) N-[3-nn/(1-n-6-x+n-4)] N-[3-nn/(1-n-6-

2 9 7 ) N - [ 3 - カルパモイル - 6 - メチル - 4 . 5 . 6 . 7 - テトラヒドロチエノ [

からなる群から選択された、場合によって薬学的に許容される塩の形である、請求項10記載の式(I)の化合物。

【請求項30】

請求項10記載の3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン又はその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式(II): 【化19】

R<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>

(式中、R 1 及びR 2 は、請求項10で定義された通りである)

の化合物を、式(III)

 $R_3 - COX \qquad (III)$ 

(式中、Rgは、請求項10で定義された通りであり、そしてXは、ヒドロキシ又は適切 3 な離脱基である)

の化合物と反応させること、および所望により、式(Ⅰ)の2-アミノカルポニル-3-カルポキサミド-チオフェン誘導体を、式(Ⅰ)の別のこのような誘導体に及び/又はそれらの塩に転化することを含む方法。

【請求項31】

式(III)中のX離脱基が八口ゲン原子である、請求項30記載の方法。

【請求項32】

Xがヒドロキシ、塩素又は臭素である、請求項30記載の方法。

【請求項33】

式([):

【化20】

 $R_1$   $NH_2$   $NH_3$   $NH_3$   $NH_3$ 

[式中、R1及びR2は、お互いから独立に、水素、ハロゲン又は場合によって置換され 50

(21)

た、アリール、直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$  アルキル若しくはアリール $C_1 \sim C_8$  アルキルから選択された基であるが、又は、 $R_1$  及び $R_2$  は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒になって、-( $CH_2$ ) $_m$  -( $NR_4$ ) $_n$  -( $CH_2$ ) $_p$  - 基(式中、 M及び P は、それぞれ独立に、1 から3 の整数であり、 n は 0 又は 1 であり、そして m + n + P は 3 から 5 の整数であり、  $R_4$  は、 水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖 $C_1 \sim C_8$  アルキル基である)を形成し、

Rgは、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖のC<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル又はC<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルカルボニル、

ii) アリール、

iii) 3 から7 員の炭素環、

i ∨)窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の 複素環

**から選択された基である**]

の 8 - アミノカルホニル - 2 - カルポキサミド - チオフェン誘導体又はその薬学的に許容 される塩から選択された、2種以上の化合物のライプラリー。

【請求項34】

有効量の請求項10に定義された通りの式(I)の8-アミノカルポニルー2-カルポキサミドーチオフェン並びに少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剂、担体又は希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項35】

更に、抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、1種以上の化学療法剤を含む、請求項34記載の医薬組成物。

【請求項36】

抗癌治療における同時、分離又は逐次使用のための併用製剤として、請求項10記載の化合物又は請求項34に定義されたその医薬組成物及び1種以上の化学療法剤を含む、製品又はキット。

【請求項37】

業剤として使用するための、請求項10に定義された式(I)の化合物又はその薬学的に 許容される塩。

【請求項38】

変化したプロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項10に定義された式(Ⅰ)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項39】

踵 を治療するための請求項38記載の使用。

【発明の詳細な説明】

[0001]

本発明は、キナーゼ阻害薬として活性のチオフェン誘導体に関し、更に特に、本発明は、 3 - アミノカルボニルー 2 - カルボキサミドーチオフェン誘導体、その製造方法、それを 含有する医薬組成物及び特に無調節(むじSFe9ulのted)プロテインキナーゼに 関連する疾患の治療における、治療薬としてのその使用に関する。

[0002]

プロティンキナーゼ(PK)の機能不全化は、多数の疾患の特徴である。ヒト癌に含まれる発癌遺伝子及び癌原遺伝子の大部分は、PKをコード化する。PKの増強された活性は、また、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾 、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎糸球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような、多数の非惡性疾患にも関係がある。

[00003]

PKは、また、炎症性状態並びにウイルス及び寄生虫の増殖にも関係がある。PKは、ま 50

10

20

30

10

20

50

(22)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

た、神経変性障害の病原及び発達に於いて重要な役割を演じる。

[0004]

PK機能不全化又は無調節に対する一般的な参照文献のために、例えば、Current OPinion in Chemical Biology、1999年、第3巻、第459-465頁を参照されたい。

[0005]

本発明の目的は、無調節プロテインキナーゼ活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患のホストに対する薬剤として、治療に於いて有用である化合物を提供することである。

[0006]

他の目的は、多様なプロテインキナーゼ阻害活性が付与された化合物を提供することである。

[0007]

本発明者らは、幾つかの3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体が、多様なプロテインキナーセ阻害活性を付与されており、これにより無調節プロテインキナーセに付随する疾患の処置における治療で有用であることを見出した。

[0008]

[0009]

細胞増殖の調節におけるPKの重要な役割のために、これらの8-アミノカルホニル-2-カルボキサミド-チオフェン誘導体は、また、例えば、良性前立腹肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経複維腫症、乾 、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎糸球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような種々の細胞増殖異常症の治療で有用である。

[0010]

本発明の化合物は、cdk5かタウ蛋白質のリン酸化に含まれるという事実(J. Biochem.、第117巻、第741-749頁、1995年)によって示唆されるように、アルツハイマー病の治療で有用であり得る。

[0011]

本発明の化合物は、アポトーシスのモジュレーターとして、また、癌、ウイルス感染、H 40 I V 感染個体における A I D 8 発達の予防、自己免疫疾患及び神経変性異常症の治療で有用であり得る。

[0012]

本発明の化合物は、また、腫 起因性血管形成及び転移を阻害する際に有用であり得る。 【0018】

本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ(cdk)阻害薬として、また、例えば、異なったイソ型のプロテインキナーゼC、Met、PAKー4、PAKー5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、オーロラ(Aurora)1、オーロラ 2、 Bub-1、PLK、Ckk1、Ckk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、VEGF-R、PI3K、weelキナーゼ、S

(23)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

rc、Abl、Akt、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nekのような他のプロテインキナーせの阻害薬として有用であり、それで他のプロテインキナーせに付随する疾患の治療で有効であるう。

[0014]

従って、本発明は、変化したプロテインキナーで活性によって起こる及び/又はこれに付 随する疾患の治療方法であって、それが必要な 乳動物に、有効量の式(I):

[0015]

【化21】

$$R_1$$
  $NH_2$   $NH_2$   $NH_3$   $NH_3$ 

10

[式中、R,及びR。は、お互いから独立に、水素、人口ゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C」~C。アルキル若しくはアリールC」~C。アルキルから選択された基であるか、又は、R」及びR。は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒になって、一(CH2) $_{\rm m}$  一(NR4) $_{\rm n}$  一(CH2) $_{\rm P}$  一基(式中、M及びPは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そして $_{\rm m}$  + Pは3から5の整数であり、R4 は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C」~C。アルキル基である)を形成し、

U

Rgは、場合によって更に置換された、

i) 直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル又は $C_2 \sim C_8$  アルキルカルポニル、

i i ) アリール、

i i i i ) 3 から7 員の炭素環、

i V) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から7 員の複素環

30

から選択された基である]

によって表される3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体又はその薬学的に許容される塩を投業することによる方法を提供する。

[0016]

上記の方法の好ましい 悠後に於いて、変化したプロテインキナーで活性によって起こる及び/又はこれに付随する疾患は、癌、細胞増殖異常症、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫疾患及び神経変性異常症がらなる群から選択される。

[0017]

治療することができる癌の特別の種類には、癌、 平上皮細胞癌、骨髄系統又はリンパ系統の造血腫 、間葉起源の腫 、中枢及び末梢神経系の腫 、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化アカントーマ、甲状腺小胞癌及びカポジ肉腫が含まれる。 【0018】

40

50

上記の方法の他の好ましい態様に於いて、細胞増殖異常症は、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾 、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎糸球体腎炎並びに手術後狭窄症及び再狭窄症がらなる群から選択される。

[0019]

更に、本発明の方法は、踵 起因性血管形成及ひ転移阻害を提供することができる。

[0020]

幾つかの3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体は、主として除

(24)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

草削又は合成中間体として、そして僅かにのみ治療薬として、特に抗炎症薬として、当該 技術分野で知られている。

[0021]

例えば、一般的参照のために、ケミカル・アプストラクツ C. A. 第108巻(1988 年):112332:第85巻(1976年):123697:第112巻(1990年 ) : 1 1 8 7 5 8 : DE-A-第4039734号及びFR-A-第2035767号を 参照されたい。

[0022]

カデュス・ファーマシューティカル社(Cadus Pharmaceutical C O. )の名称での国際特許出願WO第98/54116号には、抗腫 活性を有するチオ フェン誘導体が開示されている。

[0023]

ファイザー・プロダクツ社(Pfizer Products Inc.)の名称での国 際特許出願WO第00/71582号には、とりわけ、抗癌剤としてのウレイドーチオフ ェンであるチオフェン誘導体が開示されている。

[0024]

**せれで、本発明は、式(I)**:

[0025]

[ It 2, 2]

[式中、R n 及びR 2 は、お互いから独立に、水素、ハロケン又は場合によって置換され た、 アリール、 直 鎮 若 し く は 分 枝 鎖 C ╷ ~ C 。 ア ル キ ル 若 し く は ア リ ー ル C ╷ ~ C 。 ア ル キルから選択された基であるか、又は、R 1 及びR 2 は、それらが結合されているチオフ ェン結合と一緒になって、一(CH2) m ー (NR4) n ー (CH2) p ー基(式中、 m 及びPは、それぞれ独立に、1から3の整数であり、nは0又は1であり、そしてm+n + P は 3 から 5 の 整数であり、 R 』は、 水索又は場合によって置換された直鎖若しくは分 枝鎖C1~Caアルキル基である)を形成し、

i )直鎖又は分枝鎖のC 1 ~C g アルキル、C o ~C g アルケニル、C o ~C g アルキニ ルヌはC。~Caアルキルカルボニル、

ii) アリール、

ししし) 3 から7 員の炭素環、

Rgは、場合によって更に置換された、

i∨)窒素、酸素及び硫黄から選択された1から3個のヘテロ原子を有する5から7員の 40 複素環

から選択された基である]

によって表される3-アミノカルポニル-2-カルポキサミド-チオフェン誘導体又はそ の薬学的に許容される塩を提供する。

[0026]

本発明の目的物である、式(I)の化合物は、非対称炭素原子を有していてよく、それで ラセミ混合物として又は個々の光学異性体として存在していてよい。

[0027]

従って、式(I)の化合物の全ての可能な異性体及びそれらの混合物並びに代謝物及び薬 物的に許容される生物前駆体(他の場合に、プロドラッグと呼ばれる)の両方並びにそれ 20

(25)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

を含む措置の治療方法も、本発明の範囲内である。

[0028]

本明細書で使用されるとき、他の方法で特定しない限り、用語「八口ゲン原子」によって、本発明者等は、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素原子を意図する。

[0029]

用語「直鎖又は分枝鎖C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> アルキル」によって、本発明者等は、例えば、メチル、エチル、ロープロピル、イソプロピル、ロープチル、イソプチル、Secープチル、te たtープチル、ローペンチル、ローヘキシル、ローヘプチル、ローオクチル等々のような 基を意図する。

[0030]

10

20

用語「直鎖又は分枝鎖 $C_2 \sim C_6$  アルケニル基又は $C_2 \sim C_6$  アルキニル基」によって、本発明者等は、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-、2-又は8-プテニル、イソプチレニル、エチニル、1-又は2-プロピニル、プチリル等々を意図する。 【0031】

用語「 3 から 7 員の炭素環」によって、本発明者等は、例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル又はシクロヘブチルのような飽和又は部分的に不飽和のシクロアルキル基並びに架橋シクロアルキル基、例えば、 ノルボルネンを意図する。

[0032]

用語「アリール」(そのまま又はアリールアルキル基として)によって、本発明者等は、モノー、ピー又はポリーの、1 から4 個の環単位を有する炭素環式炭化水素並びに複素環式炭化水素又は単結合によってお互りに対して縮合若しくは結合されたもの(炭素環式環又は複素環式環の少なくとも1 個は芳香族である)を意図する。

[0033]

アリール基の限定されない例は、例えば、フェニル、インダニル、ピフェニル、αーヌは
βーナフチル、フルオレニル、9、10ージヒドロアントラセニル、ピリジル、ピラジニ
ル、ピリミジニル、ピリゲジニル、インドリル、イミゲソリル、イミゲソピリジル、1、
2ーメチレンジオキシフェニル、チアソリル、イソチアソリル、ピロリル、ピロリルーフ
ェニル、フリル、フェニルーフリル、ペンソテトラヒドロフラニル、オキサソリル、イソ
キサソリル、ピラソリル、クロメニル、チエニル、ペンソチエニル、イソインドリニル・
スンソイミゲソリル、テトラソリル、テトラソリルフェニル、ピロリジニルーテトラソリ
ル、イソインドリニルーフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ペンソフラサニル、1
じリジル、キノキサリニル、ピラジニル、フェニルーキノリニル、ペンソフラサニル、1

[0034]

用語「5 がら7 員の複素環」(ここではアリール基とも呼ばれる芳香族複素環を包含する)によって、本発明者等は、更に、飽和又は部分的に不飽和の5 がら7 員の炭素環(但し1 個又は2 個以上の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられている)を意図する。

[.0 0 3 5]

40

30

任意にペンソ縮合されているか又は更に置換されている、 5 から7 員の複素環の例は、 1 . 3 - ジオキソラン、ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダソリジン、ピラソリシン、ピラソリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、アサビシクロノナン等々である。

[0036]

R1、R2及びR3 置換基に与えられた上記意味に従って、上記の基の何れも、更に任意に、遊離位置の全てに於いて、ハロゲン、ニトロ、オキソ基(=〇)、カルボキシ、シアノ、アルキル、過フッ素化アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アミノ基並びに例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ウレイド、アルキルウレイド又はアリールウレイド:例

10

[0037]

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、無機酸又は有機酸、例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、 過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、 シュウ酸、マロン酸、 リンゴ酸、マレイン酸、 酒石酸、クエン酸、 安息香酸、 桂皮酸、マンデル酸、 メタンスルホン酸、 イセチオン酸及びサリチル酸との酸付加塩並びに無機塩基又は有機塩基、例えば、 アルカリ又はアルカリ土類金属、特に、ナトリウム、カリウム、 カルシウム又はマグネシウム水酸化物、 炭酸塩又は重炭酸塩、 非環式又は環式アミン、 好ましくはメチルアミン、 エチルアミン、 ジエチルアミン、 トリエチルアミン又は ピペリシンとの塩である。

[0038]

式(I)の本発明の好ましい化合物は、 R , 及び R 2 が、 それぞれ独立に、 水素、 C , ~ C 4 アルキル又は場合によって置換されたアリール若しくはアリール C , ~ C 4 アルキル 基から選択され、 そして R 8 が前記報告された意味を有する化合物である。

[0039]

また、 $R_1$  及び $R_2$  が共に、-( $CH_2$ ) $_m$  -( $NR_4$ ) $_n$  -( $CH_2$ ) $_P$  - 基を形成し、n t 0 又は 1 であり、存在する場合  $R_4$  が $C_1$   $\sim$   $C_4$  アルキル基、好ましくはメチルであり、m+n+P が 4 であり、そして  $R_3$  が前記報告された意味を有する、式(I)の化合物も好ましい。

[0040]

式(Ⅰ)の上記の化合物の内、下記の式(Ⅰα):

[0041]

【化23】

$$H_3C$$
 $NH_2$ 
 $NH_3C$ 
 $O$ 
 $R_3$ 
 $O$ 

40

30

(式中、Ra は前記定義された通りである)

の、R」がイソプロピルであり、そしてR2が水素であるものが特に好ましい。

[0042]

式(Ⅰ)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ⅰb):

[0043]

【化24】

(27)

JP 2004 501148 A 2004. 1. 15

(式中、 $R_3$  は前記定義された通りであるが、 $R_3$  は、メチル、フェニル、 2- カルボキシエチル、 2- チェニル、 2- フリル、ピロリシン - 1- イルーメチル又はピペリジル - 10 1- イルーメチル以外である)

の、R1 がフェニルであり、そしてR2 が水素であるものである。

[0044]

式(Ⅰ)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ⅰc):

[0045]

【化25】

20

(式中、 R g は前記定義された通りである)

の、R、がフェニルメチルであり、そしてR々が水素であるものである。

[0046]

式(Ⅰ)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ⅰd):

[0047]

[ft 2 6]

30

(式中、Rgは前記定義された通りである)

の、R」が1-フェニル-エチルであり、そしてR2が水素であるものである。

40

[0048]

式(Ⅰ)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ⅰe):

[0049]

【化27】

10

20

30

(28)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

(式中、 $R_3$  は前記定義された通りであるが、 $R_3$  は、n-プロピル、n-プチル又は場合によって更に置換されたニトロフェニル以外である)の、 $R_1$  が水素であり、そして $R_2$  がメチルであるものである。

[0050]

式( I ) の好ましい化合物の他の種類は、下記の式( I f ):

[0051]

【化28】

(式中、Raは前記定義された通りである)

の、Riが水素であり、そしてReが4-フルオロフェニルであるものである。

[0052]

式(Ⅰ)の好ましい化合物の他の種類は、下記の式(Ⅰ分):

[0053]

【化29】

$$H_3C-N$$
 $S$ 
 $NH$ 
 $O$ 
 $R_3$ 
 $O$ 
 $R_3$ 

(式中、 R  $_3$  は前記定義された通りであるが、 R  $_3$  は、エトキシカルボニル、エトキシカ 40 ルボニルメチル又はメチルカルボニルメチル以外である) の、 R  $_1$  及ひ R  $_2$  が共に、  $_2$  か共に、  $_3$  一(  $_4$  )  $_5$  一(  $_5$  R  $_4$  )  $_5$  一(  $_5$  C R  $_5$  ) を形成するものである。 【 0 0 5 4 】

R g がメチル又はフェニルである式(I b )の上記の化合物は、 J . C l e m . 8 O c . 、P e r k i n s T r a n s . 1 (1987年)、第7巻、第1457-68頁に、合成中間体として開示されており、 R g が 2 ーカルボキシエチルである式(I b )の化合物は、ケミカル・アプストラクツC . A . 第113巻(1990年) : 40617に、合成中間体として報告されており、 R g が、 2 ーチエニル、 2 ーフリル、 ピロリジン-1-イルーメチル又はピペリジル-1-イルーメチルである式(I b )の化合物は、全て市販の

(29)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

化合物として既知である。

[0055]

R<sub>3</sub> が n-プロピル又は n-プチルである式(Ie)の上記の化合物は、大正製業株式会社による国際特許出願W O 第93 / 030 40号に開示されており、R<sub>3</sub> が場合によって更に置換されたニトロフェニル基である式(Ie)の化合物は、ケミカル・アプストラク Y C. A. 第125巻(1996年): 168012に、合成中間体として開示されている。

[0056]

R  $_3$  が、エトキシカルポニル( $_{-}$ COOE  $_{+}$ DOE  $_{+}$ DOE  $_{+}$ DのE  $_{+}$ DのE  $_{+}$ DのE  $_{+}$ Dの上記の化合物は、ケミカル・アプストラクツC. A. 第112巻(1990年):216410に報告されているように、化学中間体として既知である。

[0057]

本発明の好ましい化合物の全では、薬学的に許容される塩、例えば、臭化水素酸塩又は塩酸塩の形で適しているときはいっでも、ここで、方法限定生成物として、即ち、例えば、定義された方法により得ることができる式(I)の生成物として、便利に示され、定義される。

[0058]

更に特に、本発明の特別の好ましい化合物(I)は、例えば、コンピナトリアルケミストリー技術により、 表 I に記載したような式(I I )のアミノーチオフェン誘導体のそれぞれと、 表 I I に記載したような式 R 3 - COOH (I I I I )のカルボン酸誘導体の何れか1種との反応により得ることができる化合物である。

[0059]

【表 1 】

(30)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

表I

式(II)のアミノーチオフェン誘導体

$$R_{1}$$
  $S$   $NH_{2}$   $(II)$ 

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>						
177° 01° 11	水素						
フェニル	水素						
フェニルメチル	水素						
1-フェニルエチル	水素						
XFN	メチル						
水素	メチル						
水素	4-フルオロフェニル						
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -							
-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -							
N.							

20

10

【0060】 【表2】

(31)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

表 II 式 R<sub>3</sub>-COOH (III) のカルボン酸誘導体

番号	R <sub>3</sub> -COOH	番号	R <sub>3</sub> -COOH
1.	酢酸	5.	シクロフ°ロハ°ソカルな*ソ 酸
2.	プロピオン酸	6.	り酪酸
3.	2-プチン酸	7.	3,3-ジメチルアクリル酸
4.	シアノ酢酸	8.	2-ケト酪酸
9.	N, N-シ*メチルク*リシン	45.	ウロカニン酸
10.	3-クロロプロピオン酸	46.	2-メチルピラジン-5-カルボン酸
11.	t°ロールー2ーカルホ*ン西夋	47.	5-ノルホ、ルネン・2-カルホ、ン酸
12.	1-シアノシクロフ°ロハ°ンカルす*ン 酸	48.	2-7ル和安息香酸
13.	ピロールー3ーカルボン酉後	49.	3-7ル和安息香酸
14.	4-ピラゾールカルボン酸	50.	4-7ル和安息香酸
15.	イミタ*ソ*ールー4ーカルホ*ン酸	51.	3,5-ジメチルイソキサゾールー4ーカルボン酸
16.	シクロへ°ンタンカルホ*ン 酸	52.	チオフェンー2-酢酸
17.	N-アセチルク*リシン	53.	チオフェン-3-酢酸
18.	安息香酸	54.	3-シクロペンチルプロピオン 酸
19.	ピコリン酸	55.	
20.	こコチン酸	56.	2,2-ジメチルヘキサン酸
21.	イソニコチン酸	57.	α-(イソプロピリデンアミノオキシ)プロピオン酸
22.	2-ピラジンカルボン 酸	58.	N,N-ジメチルスクシンアミド酸
23.	1-メチルヒ。ロールー2-カルホ・ン西纹	59.	
24.	3-メチル-2-フロ酸	60.	
25.	5-メチルイソキサソ*ール -4-カルホ*ン西変	61.	3-シアノ安息香酸
26.	3-メチルイソキサソ*ール -4-カルホ*ン酸	62.	4-シアノ安息香酸
27.	5-メチルイソキサソ*ール -3-カルホ*ン配数	63.	N-メチル-L-プロリン水和物
28.	3-アミノピラゾール -4-カルボン酸		トランスー桂皮酸
29.	チオフェンー2ーカルす・ン酸	65.	3-(3-ピリジル)アクリル酸
30.	チオフェンー3ーカルす゛ン酸	66.	3-(4-ピリジル)アクリル酸
31.	シクロペンチル 酢酸	67.	2,3-ジメチル安息香酸
32.	DL-t°ロク*ルタミン酸	68.	2,4-ジメチル安息香酸
33.	1-(アミノカルホ、ニル)-1-シクロフ。ロハ。ソカルホン一種	69.	2,5-ジメチル安息香酸
34.	N-ME-PRO-OH	70.	2,6-ジメチル 安息香酸
35.	2-イミダゾリドン -4-カルボン酸	71.	3,4-ジメチル 安息香酸
	N-アセチル-DL-アラニン	72.	3,5-ジメチル 安息香酸
37.	3-ウレイドプロピオン 酸	73.	2-フェニルプロピオン酸
38.	o-hn/n酸		ŁドD桂皮酸
39.	m-hu/n酸	75.	0-トリル酢酸
40.	p-トルイル酸		m-トリル酢酸

10

20

30

# (32)

# JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

42.   サリチル酸   78.   3-ピリジンプºロピネン 酸   43.   3-ピリジ・ンプºロピネン 酸   79.   0-7-2. 版   44.   4-ピ゚ロキン安息香酸   80.   3-メチルウリナル酸   81.   4-メチルウリチル酸   81.   4-メチルウリチル酸   81.   4-メチルウリチル酸   82.   5-メチルウリチル酸   81.   4ンド-ル-4-カルポン酸   83.   3-メキルウリチル酸   81.   4ンド-ル-4-カルポン酸   83.   3-メキンウルタuða   84.   3-ピロキン-4-メチル安息香酸   120.   ^^ンy゚フラン-2-カルポン酸   85.   p-7-ス歳	41.	フェル酢酸	77.	p-トリル酢酸	
44. 4-ヒト"ロキン安息香酸 80. 3-メ州がリチル酸 117. インド"-μ-5-カルボン酸 81. 4-メガがリチル酸 117. インド"-μ-5-カルボン酸 82. 5-メガルヴリチル酸 118. インド"-μ-5-カルボン酸 83. 3-メトシ安息香酸 119. インド"-μ-6-カルボン酸 84. 3-ヒト"ロキン-4-メガル安息香酸 120. イ"ンソアフラン-2-カルボン酸 85. p-アニス酸 121. 5-ベ"ンズ"ベジケ"ソ"-ルカルボン酸 7ェンシ酢酸 122. インド"カーシーカルボン酸 122. インド"カーシーカルボン酸 123. 1-フェルーニーシのプ"0 10" シカルボン酸 124. αーメガト柱皮酸 88. 3-ヒト"ロキンフェル酢酸 125. 4-イジ*ツ"-ル・酢酸塩酸塩 126. 6-カルボ センバ"ンリ 91. 3-ヒト"ロキンフェル酢酸 126. 6-カルボ センバ"クリ 92. αープルロフェル酢酸 128. 4-アビル 安息香酸 92. αープルロフェル酢酸 129. 0-グル酸 92. αープルロフェル酢酸 130. 3-ヒト"ロキン正酢酸 130. 3-ヒト"ロキン正酢酸 130. 3-ヒト"ロキン正酢酸 130. 3-ヒト"ロキン正酢酸 130. 3-ヒト"ロキン正か酢酸 131. 4-ヒト"ロキン性皮酸 95. 4-ブルコフェル酢酸 132. p-ブル酸 94. 3-ブルロフェル酢酸 132. p-ブルを息香酸 95. 3-(2-チェル)アツル酸 132. p-ブルを 96. 3-(2-チェル)アツル酸 132. p-ブルを 97. 3-(3-チェル)アツル酸 133. 4-セト"ロキン桂皮酸 97. 3-(3-チェル)アツル酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シワルグ"外酢酸 135. フラブルド № 第. 3-(2-チェル)アツル酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シフルグ"外酢酸 135. フラブルド 130. 3-ビト"ロトでルレアルド 100. 2-クロロ 安息香酸 136. 3-ジ メチルア:ノ 安息香酸 101. 3-クロロ 安息香酸 136. 3-ジ メチルア:ノ 安息香酸 101. 3-クロロ 安息香酸 137. 4-ジ メチルア:ノ 安息香酸 101. 3-クロ 安息香酸 138. 2-ジ メチルア:ノ 安息香酸 102. 4-クロロ 安息香酸 138. 2-ジ メチルア:ノ 安息香酸 103. N-ア"D" ルーアレドト"レアルド"リン 140. αーフルロ 桂皮酸 106. 1-ピ"ペ"リン"ソ"ン" 140. αーフルロ 桂皮酸 106. 1-ピ"ペ"リン"ソ"ン" 140. αーフルロ 桂皮酸 107. 2-クロロ 2月ン酸 141. 3-メトキシーナ・オル 安息香酸 107. 2-クロロ 2月ン酸 143. ペ"ン"ン オキシアリチル 酸 108. 6-クロロ 2月ン酸 143. ペ"ン"ン オキシアリチル 酸 108. 6-クロロ 2月ン酸 144. 4-ジ メチルア:ノ か酸 108. 6-クロ 2月ンチル 109. N-ブルボイル・ファ:ト 散 145. 3-メーキシリチル 酸 110. N-ブキル・ブルーレーバ"リン 146. 4-メーキン・ブル・ジャ・ブルート 100. N-ブキル・ブルーレーバ"リン 146. 4-メーキン・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・ブル・	42.	サリチル酸	78.	3-ピリジンプロピオン 酸	
81. 4-メラルウリシル酸 118. インドール-5-カルボン酸 82. 5-メチルウリシル酸 118. インドール-6-カルボン酸 83. 3-メトネンタ������������������������������������	43.	3-ヒドロキシ安息香酸	79.	o-アニス酸	
82.   5-メバッサル酸	44.	4-ヒドロキシ安息香酸	80.	3-メチルサリチル 酸	
83.   3-外・シ安息香酸	81.	4-メチルサリチル酸	117.	イント゛ールー5ーカルボン酸	
84.   3-比ト*ロキシ-4-メチル安息香酸   120. ペ*ソy*75y-2-加ホ*ソ酸   10   85. p-アニス酸   121. 5-ペ*ソス*イミダゾ-ルカルホ*ソ酸   122. インダゾ-ルカルホ*ソ酸   123. 1-7z-ル-1-ŷpu**0*uħ**ソ酸   124. α-メテル桂皮酸   124. α-メテル桂皮酸   125. 4-イミダゾ-ル酢酸塩酸塩   126. 6-カルホ*キルスア゚リソ   127. 2-アルトル皮息香酸   128. 4-イミダゾ-ル酢酸塩酸塩   128. 4-アルカンz-ル酢酸   128. 4-アルカンz-ル酢酸   128. 4-アルトル皮息香酸   128. 4-アルカンz-ル酢酸   128. 4-アルカンz-ル酢酸   128. 4-アルカンz-ル酢酸   128. 4-アルカンz-ル酢酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 1-アulip**10-xwgla香酸   128. 4-アki*10-z-ル酢酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   129. 0-クマル酸   128. 4-Ybi*2±k皮酸   128. 4-Ybi*2±k皮酸   128. 4-Ybi*2±k皮酸   128. 4-Ybi*2±k皮酸   128. 1-You*2-kbi*B酸   130. 3-Li*Un*2-kbi*B®   131. 4-Li*Un*2-kbi*B®   132. 1-クマルル®   133. 4-Yuy**0*u*-kygla香酸   134. 2-(3,5-キン)ルn酢酸   134. 2-(3,5-キン)ルn酢酸   135. 79ルアミド酸   134. 2-(3,5-キン)ルn酢酸   136. 3-ジメチルアミン 安息香酸   137. 4-ジメチルアミン 安息香酸   138. 2-y² メチルアミン 安息香酸   138. 2-y² メチルアミン 安息香酸   138. 2-y² メチルアミン ygla香酸   138. 2-y² メチルアミン ygla香酸   138. 2-y² メチルアミン ygla香酸   138. 2-y² メチルアミン ygla香酸   139. 1-x² 0-xbi b b b b b b b b b b b b b b b b b b	82.	5-メチルサリチル酸	118.	イント゛ールー4ーカルホ*ン 香食	
85.	83.	3- 外抄安息香酸	119.	イント*ールー6ーカルホ*ン10後	
86. アンキシ酢酸 122. イグケツ・ル・3-かルギン酸 87. 2-ヒト*ロキシフェル酢酸 123. 1-フェル・1-シウロア*ロハ*ソかか*ソ酸 88. 3-ヒト*ロキシフェル酢酸 124. αーメル桂皮酸 90. DL-マンテル酸 126. 6-かルギキシア*リン 91. 3-ヒドロキフェル酢酸 127. 2-アキル女息香酸 92. αールオフェル酢酸 128. 4-アキル女息香酸 93. 2-アルオフェル酢酸 128. 4-アキル女息香酸 94. 3-フルオフェル酢酸 129. 0-クマル酸 94. 3-フルオフェル酢酸 130. 3-ヒドロキシモル酢酸 94. 3-フルオフェル酢酸 131. 4-ヒドロキシ皮酸酸 95. 4-アルカフェル酢酸 132. p-フマル酸 96. 3-(2-チェル)アリル酸 133. 4-(ソア*ロビル女良香酸 97. 3-(3-チェル)アリル酸 133. 4-(ソア*ロビル女良香酸 98. 3-(2-チェル)アのル酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロペア・チル酢酸 135. フタルアミド酸 100. 2-クロの安息香酸 136. 3-シ*メチルアミン安息香酸 101. 3-クロの安息香酸 136. 3-シ*メチルアミン安息香酸 101. 3-クロの安息香酸 138. 2-シ*メチルアミン安息香酸 101. 3-クロの安息香酸 138. 2-シ*メチルアミン安息香酸 103. N-7*ロビルマド・酸 139. ビペペロエル酸 104. N-アキカーロニアリルア・リン 140. αーフルロ桂皮酸 30 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシーメナル安息香酸 106. 1-ビペペリジ・ソア*ロビル 放 142. 4-ヒド・ロキシー3,5-ジ・メチル 東急香酸 107. 2-クロニコチン酸 143. ペンジ・ルオシ・酢酸 109. N-ルル・デ・カーア・アン 146. 4-メトキシリチル酸 110. N-(アヒドアキル)ア・リシン 144. 4-ジ・メチルア・ジー酸酸塩酸塩 109. N-ルル・デ・カーア・アン 146. 4-メトキシリチル酸 111. N-アナチル・DL-アリル・リン 146. 4-メトキシリチル酸 111. N-アナチル・DL-アリル・リン 147. 5-メトキシリチル酸 111. N-アナチル・DL-ア・アン 149. N*ニリン酸 111. N-アナチル・DL-ア・アン 149. N*ニリン酸 111. N-アナチル・DL-ア・アン 149. N*ニリン酸 111. N-アナカル・フェール・リン 148. 3-ヒト*ロキシーメトシ 安息香酸 113. N-ルル・デ・カーDL-ア・アン 150. 4-ヒト*ロキシュノトシ 酢酸	84.	3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸	120.	ベンゾフランー2ーカルボン酸	
87. 2-Ŀト゚ロキソフェル酢酸 123. 1-フェニル-1-yクロプロパンカルボン 酸 88. 3-ヒト゚ロキソフェル酢酸 124. αーメチル桂皮酸 90. DL-マンデル酸 126. 6-カルボキシルワ゚リン 91. 3-ヒト゚ロキソつ-トルイル酸 127. 2-アヒチルータel香酸 92. αーアルロフェル酢酸 128. 4-アヒチルータel香酸 93. 2-アルロフェル酢酸 129. 0-クマル酸 94. 3-アルロフェル酢酸 130. 3-ヒト゚ロキン桂皮酸 95. 4-アルガフェル酢酸 131. 4-ヒト゚ロキン桂皮酸 96. 3-(2-チェル)アクリル酸 132. p-クマル酸 97. 3-(3-チェル)アクリル酸 133. 4-⟨ソア゚ロピルጵel香酸 99. シクロスーデル肺酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロスーデル酢酸 135. アラクテンド酸 100. 2-クロロ安息香酸 136. 3-ジメチルアミン安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミン安息香酸 102. 4-クロの安息香酸 138. 2-ジメチルアミン安息香酸 103. N-プロピルヒントミド酸 139. ピペロニル酸 104. N-アヒチルーDL-アリルグリウン 140. αーアルロセ皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メキシータートが皮息香酸 106. 「-ヒーペッジンワ゚ロピホン酸 142. 4-ピロキシー3、5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニカタン酸 143. ペンジルはシ酢酸 108. 6-クロニコチン酸 143. ペンジルはシ酢酸 109. N-カルバキイル゚ヤレアミド酸 143. ペンジルはシ酢酸 100. N-「ヒトアヒラト)Dtーパリン 146. 4-メトżワリチル酸 110. N-(アヒトアヒサ)グリン 146. 4-メトżワリチル酸 111. N-Yヒサル-DL-アin゚)U 145. 3-メキżワリチル酸 111. N-Yヒサル-DL-パリン 146. 3-メーネンサルyを息香酸 111. N-Yヒサル-DL-パリン 147. 5-メーネンサリチル酸 111. N-アヒサル-DL-パリン 148. 3-ピロトシー4-メトシ安息香酸 111. N-アヒサル-DL-パリン 147. 5-メーネトżワリチル酸 111. N-アヒサル-DL-パリン 148. 3-ピロトシー4-メトシ安息香酸 111. N-アヒサル-DL-パリン 149. パニンリ酸 111. N-アヒサル-DL-アin゚y 149. パニンリb	85.	p-アニス酸	121.	5-ベンズイミダゾールカルボン 酸	10
88. 3-ヒドロキンフェニル酢酸 124. α-メチル桂皮酸 89. 4-ヒト゚ロキンフェニル酢酸 125. 4-イミダゾール酢酸塩酸塩 90. DL-アンデル酸 126. 6-カルボキシルプロソ 91. 3-ヒドロキンラーo-トルイル酸 127. 2-アキチル皮息香酸 92. α-フルオロフェニル酢酸 128. 4-アヒラル皮息香酸 93. 2-アルオロフェニル酢酸 129. o-アル酸 94. 3-アルオロフェニル酢酸 130. 3-ヒドロキン桂皮酸 95. 4-アルスロフェル酢酸 131. 4-ヒドロキン桂皮酸 96. 3-(2-チェニル)アクリル酸 132. p-クマル酸 97. 3-(3-チュニル)アクリル酸 133. 4-イソプロピル皮息香酸 98. 3-(2-チェニル)アクリル酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロヘワ゚サル酢酸 135. アタルアデド酸 100. 2-クロロ皮息香酸 136. 3-ジメチルアミノ皮息香酸 101. 3-クロロ皮息香酸 137. 4-ジメチルアミノ皮息香酸 102. 4-クロロ皮息香酸 138. 2-ジメチルアミノ皮息香酸 103. N-ア゚ロピルアルアシドト酸 139. ピペロニル酸 104. N-アキチルーDLアリルグワbン 140. α-アルロ桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メキキンームント皮息香酸 106. 1-ピペワジンワ゚ロピオン酸 142. 4-ヒドロキシー3-5-ジメチル皮息香酸 107. 2-クロロニヨチン酸 143. ペンジルオキントが酸 108. 6-クunニコチン酸 143. ペンジルオキントが酸 109. N-カルバŧイルマレアミド酸 145. 3-メキネシリナル酸 110. N-(アヒトアセチル)グリシン 146. 4-メトネシサリナル酸 111. N-アセサハ-DL-アリパリン 147. 5-メトネシサリナル酸 112. N-ħルバŧイルマレアミド酸 145. 3-メトネンサリナル酸 111. N-アセサハ-DL-アリパリン 147. 5-メトネシサリナル酸 112. N-ħルバŝ-DL-N'リン 147. 5-メトネンサリナル酸 113. N-ħun゙sh-DL-N'リン 148. 3-ヒドロキシーa-メトネン皮息香酸 114. DL-アラニハ-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシーa-メトネンg-b香酸 115. d-メトネンŋリート酸 116. N-ンドn-2-カルボン酸 149. パニンン酸 117. N-ħun ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	86.	フェノキシ酢酸	122.	インタ*ソ*ールー3ーカルホ*ン酸	
89. 4-比*ロキンフェント酢酸 125. 4-〈キŷ*ソ*ール酢酸塩酸塩 90. DL-マンテ*ル酸 126. 6-カルキ*キシルプ*リソ 91. 3-ヒド*ロキシ*ロートル・小酸 127. 2-アセチル安息香酸 92. α-フルオロフェンル酢酸 128. 4-アセチル安息香酸 93. 2-フルオロフェンル酢酸 129. 0-クマル酸 94. 3-フルオロフェンル酢酸 130. 3-ヒド*ロキシ生皮酸 95. 4-ブルオロフェンル酢酸 131. 4-ヒド*ロキシ桂皮酸 96. 3-〈2-チェル・アクリル酸 131. 4-ヒド*ロキシ桂皮酸 97. 3-〈3-チェル・アクリル酸 132. D-プイル酸 97. 3-〈3-チェル・アクリル酸 133. 4-〈ソフ*ロセ・ルタ息香酸 98. 3-〈2-チェル・アクリル酸 134. 2-〈3,5-キシリル・)酢酸 99. シクロペッチル酢酸 135. フタルアミド・酸 100. 2-クロ安息香酸 136. 3-ジ*メチルアミン皮息香酸 101. 3-クロ安息香酸 137. 4-ジ*メチルアミン皮息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジ*メチルアミン皮息香酸 103. N-フ*ロセ・ルアシド・酸 139. ヒ*ペ*ロニル酸 104. N-アセチル・DLーアリル・リン 140. α-フルコセ 桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシ・4-メチル安息香酸 106. 1-ヒ*ペ*リジ*ソフ*ロセ・オン酸 142. 4-ヒド*ロキン-3,5-ジ*メチル 安息香酸 107. 2-クロロニチン酸 143. ペ*ソジ*ルオシ 酢酸 108. 6-クロロニナン酸 144. 4-ジ*メチルアミン 酪酸塩酸塩 109. N-ルル*モ(ルマレアミト*酸 145. 3-メトキシリチル酸 110. N-〈アセトアセチル・クナーリン 147. 5-メトキシリチル酸 111. N-アセチル・フレーハ*リソ 147. 5-メトキシリチル酸 112. Nールル*ミル・DLーハ*リソ 147. 5-メトキシリチル酸 113. Nーカルハ*ミル・DLーハ*リソ 148. 3-ヒド*ロキン・メナル・シ皮息香酸 115. N-カルハ*ミル・DLーハ*リソ 148. 3-ヒド*ロキン・メナル・シ皮息香酸 116. N-グ*ル・カル・シー・DLーハ*リソ 149. ル*フリア・カレ・カリト・カルト・カルト・カルト・カート・フレーハ*リン 149. ル*フリア・カレー・カート・フレーハ*リン 145. 3-ヒド*ロキン・メナル・シ皮息香酸 115. N-カルハ*ミル・DLーハ*リソ 149. ル*フリア・カレー・カート・フレー・カート・フレー・カート・フレー・カート・フレー・カート・フレー・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・カート・ロ・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・カート・ロ・フェー・カルト・フレー・フェー・カル・シー・フレー・フェー・フレー・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カート・ロ・ファニル・ロー・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カート・ロ・フレー・カート・ロ・フレー・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・フェー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・フレー・フレー・フレー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カル・シー・DLー・アデニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノ・フレー・カル・シー・フレー・フレー・ロー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレー・フレ	87.	2-ヒドロキシフェニル酢酸	123.	1-フェニル-1-シクロフ°ロハ°ンカルホ*ン酸	
90. DL-マンデ・ル酸 126. 6-カルボキシルプ・リン 3-ヒト*ロキン-ロールイル酸 127. 2-アセチル安息香酸 92. α-フルオロフェニル酢酸 128. 4-アセチル安息香酸 93. 2-フルオロフェニル酢酸 129. ローフィル酸 129. ローフィル 129. ローフィルグ・リンド・ルタルの 129. ローフィル 129. ローローローローローローローローローローローローローローローローローローロー	88.	3-ヒト゚ロキシフェニル酢酸	124.	α-メチル桂皮酸	
91. 3-ヒト*ロキシ-o-トルイル酸 127. 2-アセチル安息香酸 92. α-7ルオロフェル酢酸 128. 4-アセチル安息香酸 93. 2-7ルオロフェル酢酸 129. o-クマル酸 94. 3-7ルオロフェル酢酸 129. o-クマル酸 94. 3-7ルオロフェル酢酸 130. 3-ヒト*ロキシ桂皮酸 95. 4-7ルオロフェル酢酸 131. 4-ヒト*ロキシ桂皮酸 96. 3-(2-チェル)アツル酸 131. 4-ヒト*ロキシ桂皮酸 97. 3-(3-チェル)アツル酸 132. p-クマル酸 97. 3-(3-チェル)アツル酸 133. 4-イソア°ロピル安息香酸 98. 3-(2-チェル)アツル酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロヘブ・チル酢酸 136. 3-シ*メチルアミン安息香酸 100. 2-クロロ安息香酸 136. 3-シ*メチルアミン安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジ*メチルアミン安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 138. 2-ジ*メチルアミン安息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジ*メチルアミン安息香酸 103. N-7°ロピルマレアドト*酸 139. ピペロル酸 104. N-アセチル-DL-アリルク*リシソ 140. α-アルロ桂皮酸 106. 1-ピペリン・アゥロとすシ酸 141. 3-メキシ-4-メチル安息香酸 107. 2-クロニコチン酸 142. 4-ヒド*ロキシ-3,5-ジ*メチル安息香酸 108. 6-クロニコチン酸 143. ヘ*ンジ*ルオシ酢酸 109. N-カル*モルマレアド*酸 145. 3-メキキカリチル酸 109. N-クルカ*モルマレアド*酸 145. 3-メキキカリチル酸 109. N-(アヒアドチル)グ*リシソ 146. 4-メトキカリチル酸 111. N-アセチル-DL-アリン 147. 5-メトキカリチル酸 111. N-アセチル-DL-アリン 147. 5-メトキカリチル酸 112. N-カルハ*ミル-DL-アリン 148. 3-ヒ*ロ・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・150. 4-ヒ*ロ・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・150. 4-ヒ*ロ・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・150. 4-ヒ*ロ・ヤンフェノキン酢酸 113. N-カルハ*ミル-DL-ア・コ・ロ・ア・ロ・150. 4-ヒ*ロ・ヤンフェノキン酢酸 115. (-メトキシリチル酸 115. イント*-ル-2-カル*ン・ウ 150. 4-ヒ*ロ・ヤンフェノキン酢酸 115. (-メトキシリチル酸 115. (-メトキシリチル酸 115. (-メトキシリチル酸 115. (-メトキシリチル・ア・ロ・ア・ロ・ア・ロ・ロ・ア・ロ・ロ・ア・ロ・ロ・ア・ロ・ロ・ア・ロ	89.	4-ヒドロキシフェニル酢酸	125.	4-イミダゾール酢酸塩酸塩	
92. α - 7ルはワァニル酢酸 128. 4 - アセル安息香酸 129. ο - ク7ル酸 120. 3 - 2 - 7ルはワァニル酢酸 129. ο - ク7ル酸 20 - 3 - 7ルはワァニル酢酸 130. 3 - 2 トドロキン桂皮酸 20 - 5 - 4 - 7ルれワァニル酢酸 131. 4 - 2 トドロキン桂皮酸 20 - 5 - 4 - 7ルれワァニル酢酸 131. 4 - 2 トドロキン桂皮酸 20 - 3 - (2 - チェル)アクリル酸 132. p - ク7ル酸 20 - 3 - (3 - チェル)アクリル酸 132. p - ク7ル酸 20 - 3 - (3 - チェル)アクリル酸 133. 4 - 4 ソファロビッタ息香酸 20 - 2 - 7 - 2 ルカップ・チル酢酸 135. 7 - 7 - 7 ルア・チル酢酸 136. 3 - 2 - 7 - 7 ルア・ド 酸 100. 2 - 2 - 2 の	90.	DL-マンデル酸	126.	6−カルホ*キシルフ°リン	
93. 2-7ル和7エル酢酸 129. 0-クマル酸  94. 3-7ル和7エル酢酸 130. 3-ヒドロキン桂皮酸  95. 4-7ル和7エル酢酸 131. 4-ヒドロキン桂皮酸  96. 3-(2-チエニル)アクリル酸 132. p-クマル酸  97. 3-(3-チエニル)アクリル酸 133. 4-イソプロピル 安息香酸  98. 3-(2-チエニル)ア゚ロパン酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸  99. シクロヘプチル酢酸 135. アタルアミド酸  100. 2-クロロ安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ 安息香酸  101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ 安息香酸  102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ 安息香酸  103. N-プロピルマレアミド酸 139. ピペロニル酸  104. N-アセナル-DL-アリルグリシン 140. α-フル和桂皮酸  105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキンー4-メチカy安息香酸  106. 1-ピペリジンプロピオン 酸 142. 4-ピロキンー3,5-ジメチルタႽៀ を診験  107. 2-クロロニスチン酸 143. ペンジルキント 酢酸  108. 6-クロロニスチン酸 143. ペンジルキント 酢酸  109. N-カルパモイルマレアミド酸 145. 3-メトキンサンチル酸  110. N-(アヒトアセチル)グリシン 146. 4-メドアサント 酸  111. N-Pセチル-DL-パリン 147. 5-メトキシサンチル酸  112. N-カルパミル-DL-パリン 148. 3-ヒト゚ロキンー4-メトン安息香酸  113. N-カルパミル-DL-パリン 149. パニリン酸  114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒト゚ロキンフェノキシ酢酸  115. インド-ル-2-カルボン酸 151. 6-メトキシサリチル酸	91.	3-ヒト*ロキシ-o-トルイル酸	127.	2-アセチル安息香酸	
94. 3-7ル和フェル酢酸 130. 3-ヒドロキン桂皮酸 20 95. 4-7ル和フェル酢酸 131. 4-ヒドロキン桂皮酸 96. 3-(2-チェニル)アウリル酸 132. p-クマル酸 97. 3-(3-チェニル)アウリル酸 133. 4-イソプロピル 安息香酸 98. 3-(2-チェニル)ア゚ロパン酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロヘア゚チル酢酸 135. アクルアミド酸 130. 3-クロワ安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ安息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ安息香酸 103. N-プロピル∀レアミド酸 139. ピペロニル酸 104. N-アセチルーDL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキンー4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジンア゚ロピメン酸 142. 4-ヒドロキシー3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ペンジルホキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ 酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アヒトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-パリン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-パリン 148. 3-ヒドロキシー4-メトネシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-パリン 149. パニリン酸 141. N-カルバミル-DL-パリン 141. 141. 5-メトɨンサリチル酸 112. N-カルバミル-DL-パリン 142. 4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 143. N-カルバミル-DL-パリン 144. 5-メトɨンサリチル酸 115. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸 115. 6-メトキシサリチル 酸 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸 151. 6-メトキシサリチル 酸 151. 6-メトキシサリチル 酸 161. N-'L-n-2-カルボンb  151. 6-メトキシサリチル 酸 151. 151. 6-メトキシサリチル 酸 151. 151. 6-メトキシサリチル 151. 151. 151. 151. 151. 151. 151. 151	92.	αーフルオロフェニル酢酸	128.	4-アセチル安息香酸	·
95. 4-7ルオロフェル酢酸 131. 4-ヒト*ロキン桂皮酸 96. 3-(2-チェニル)アクリル酸 132. p-クマル酸 97. 3-(3-チェニル)アクリル酸 133. 4-イソプロピル 安息香酸 98. 3-(2-チェニル)プ゚ロパン酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸 99. シクロヘブ゚チル酢酸 135. 7タルアミド酸 130. 3-クロロ安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ 安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ 安息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ 安息香酸 103. N-プロピルマレアミド酸 139. ピペロニル酸 104. N-アヒチル-DL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸 104. N-アヒチル-DL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸 106. 1-ピペリジンプロピホン 酸 142. 4-ピロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニチン酸 143. ペンジルオナシ 酢酸 108. 6-クロロニチン酸 144. 4-ジメチルアミノ 酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシナリチル 酸 110. N-(アセトアヒチル )グリシン 146. 4-メトキシサリチル 酸 111. N-アヒチル-DL-パリン 147. 5-メトキシサリチル 酸 111. N-アヒサル-DL-パリン 147. 5-メトキシサリチル 酸 112. N-カルバミル-DL-パリン 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-パリン 149. パニリン酸 40. 114. DL-アラニル-DL-アシニン 150. 4-ヒドロキシフェノキシ 酢酸 115. 6-メトキシサリチル 酸 115. (6-メトキシサリチル 酸 115. (7ンド-ル-2-カルボン酸 151. (6-メトキシサリチル 酸 151. (6-メトキシサリチル ) 151. (6-メトキシサリサffu ) 151. (6-メトキシサリチル ) 151. (6-メトキシサリサffu ) 151. (6-メトキシサリチル ) 151. (6-メトキシサリサffu ) 151. (6-メトキシサffu ) 151. (6-メトキシサffu ) 151. (6-メトキシサffu ) 151. (6-メトキシサリサffu ) 151. (6-メトキシサリサffu ) 151. (6-メトキシサffu ) 151. (6-メトサ�u ) 151. (6-メトキシサffu ) 151. (6-メトキンサffu ) 151. (6-メトキンサffu ) 151. (6-メトサffu ) 151. (6-メトキンサffu ) 151. (6-メトキンサffu ) 151. (6-メトサ�u ) 151. (6-メトサffu ) 151. (6-メトサ�u ) 151. (6-メトサffu ) 151. (6-メトサffu )	93.	2-フルオロフェニル酢酸	129.	o-クマル酸	
95.   4-7ル和7ェル酢酸	94.	3-フル和フェニル酢酸	130.	3-ヒドロキシ桂皮酸	20
97. 3-(3-チエニル)アクリル酸 133. 4-イソプロピル 安息香酸  98. 3-(2-チエニル)ア゚ロパン酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸  99. シクロヘプチル酢酸 135. アクルアミド酸  100. 2-クロロ 安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ 安息香酸  101. 3-クロロ 安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ 安息香酸  102. 4-クロロ 安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ 安息香酸  103. N-プロピルアレアミド酸 139. ピペロニル酸  104. N-アセチル-DL-アリルジリシン 140. α-アル和桂皮酸  105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキンー4-メチル安息香酸  106. 1-ピペリジンプロピオン酸 142. 4-ヒト゚ロキシー3,5-ジメチル安息香酸  107. 2-クロロニコチン酸 143. ペンジルオキジff酢酸  108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ 酪酸塩酸塩  109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシウリチル酸  110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシウリチル酸  111. N-アヒサル-DL-バリン 147. 5-メトキシウリチル酸  112. N-カルバミル-DL-パリン 148. 3-ヒドロキシー4-メトシ安息香酸  113. N-カルバミル-DL-パリン 149. パニリン酸  114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸  115. (ンド-ル-2-カルボン酸 151. 6-メトキシウリナル酸	95.	4-フル和フェニル酢酸	131.	4-ヒドロキシ桂皮酸	
98. 3-(2-チュニル)プロパン酸 134. 2-(3,5-キシリル)酢酸  99. シクロヘプチル酢酸 135. フタルアミド酸  100. 2-クロロ安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ安息香酸  101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ安息香酸  102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ安息香酸  103. N-プロピルアレアミド酸 139. ピペロニル酸  104. N-アセチル-DL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸  105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシー4-メチル安息香酸  106. 1-ピペリジンプロピオン酸 142. 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸  107. 2-クロロニスチン酸 143. ペンジルオキシ酢酸  108. 6-クロロニスチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩  109. N-カルバモイルアレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸  110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸  111. N-アセチル-DL-パリン 147. 5-メトキシサリチル酸  112. N-カルパミル-DL-Jルパリン 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸  113. N-カルパミル-DL-パリン 149. パニリン酸 141. DL-アラニル-DL-アテニン 150. 4-ヒト゚ロキシアェノキシ酢酸  115. (インド-ル-2-カルボン酸 151. 6-メトキシサリチル酸	96.	3-(2-チエニル)アクリル酸	132.	p-クマル酸	
99.   シクロヘア°升・酢酸	97.	3-(3-チエニル)アクリル酸	133.	4-イソプロピル安息香酸	
100. 2-クロロ安息香酸 136. 3-ジメチルアミノ安息香酸 101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ安息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ安息香酸 103. N-7°ロピルアレアミド酸 139. ピペロニル酸 104. N-アセチル-DL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸 30 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジンプロピオン酸 142. 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ベンジルオキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルアレアミド酸 145. 3-メトキンサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキンサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 147. 5-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 148. 3-ヒドロキシー4-メトシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-パリン 148. 3-ヒドロキシー4-メトシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-パリン 149. バニリン酸 40 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 151. 6-メトキシサリチル酸		3-(2-チュニル)プロパン酸	134.	2-(3,5-キシリル)酢酸	
101. 3-クロロ安息香酸 137. 4-ジメチルアミノ安息香酸 102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ安息香酸 103. N-7°ロピルマレアミド酸 139. ピペロニμ酸 104. N-アセチル-DL-アリルグリシン 140. α-アル和桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキン-4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジンプロピオン酸 142. 4-ヒト゚ロキン-3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ペンジルオキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルパモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-パリン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルパミル-DL-Jルパリン 148. 3-ヒドロキン-4-メトキン安息香酸 113. N-カルパミル-DL-Jルパリン 149. パニリン酸 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸 115. インド-ル-2-カルポン酸 151. 6-メトキシサリチル酸	99.	シクロヘプチル酢酸	135.	フタルアミト* 酸	
102. 4-クロロ安息香酸 138. 2-ジメチルアミノ安息香酸 103. N-7°Dt°ルマレアミド酸 139. ピペロニル酸 30 104. N-アセチル-DL-アリルグリシン 140. α-フル和桂皮酸 30 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシー4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジンア゚ロピオン酸 142. 4-ヒドロキシー3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ペンジルオキン酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキウサJチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 147. 5-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 148. 3-ヒドロキシー4-メトネシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-バリン 149. バニリン酸 149. バニリン酸 114. DL-アテニル-DL-アテニン 150. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸 151. 6-メトキシサリチル酸	100.	2-クロロ安息香酸	136.	3-ジメチルアミノ安息香酸	
103. N-7°Dt°ルマレアミト*酸 104. N-Pセチル-DL-アリルク*リシソ 140. α-フル和桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 106. 1-t°へ°リシ*ソフ°Dt°オン酸 142. 4-tト*ロキシ-3,5-シ*メチル安息香酸 107. 2-クロロニオン酸 143. ヘ*ソシ*ルオキシ酢酸 108. 6-クロロニオン酸 144. 4-シ*メチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルハ*モイルマレアミト*酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)ク*リシソ 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-ハ*リソ 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルハ*ミル-DL-ルハ*リソ 148. 3-tト*ロキシ-4-メトシ安息香酸 113. N-カルハ*ミル-DL-ル*リソ 149. ハ*ニリン酸 114. DL-アラニル-DL-アラニソ 150. 4-tト*ロキシフェノキシ酢酸 151. 6-メトキシサリチル酸	101.	3-クロロ安息香酸	137.	4-ジメチルアミノ安息香酸	
104. N-Pセチル-DL-Pリルク*リシソ 140. α-フル和桂皮酸 105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジソプロピオン酸 142. 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニオン酸 143. ペソジルオキシ酢酸 108. 6-クロロニオン酸 144. 4-ジメチルアシノ 路酸塩酸塩 109. N-カルハ*モイルマレアミト*酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)ク*リシソ 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-Pセチル-DL-ハ*リソ 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルハ*ミル-DL-ノルハ*リソ 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルハ*ミル-DL-ハ*リソ 149. ハ*ニリン酸 40 114. DL-アラニル-DL-アラニソ 150. 4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 115. イント*-ル-2-カルホ*ン酸 151. 6-メトキシサリチル酸	102.	4-700安息香酸	138.	2-ジメチルアミノ安息香酸	
105. AC-DL-PRO-OH 141. 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 106. 1-ピペリジソプロピオン酸 142. 4-ヒト゚ロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ベンジルオキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルパミル-DL-Jルパリン 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-パリン 149. パニリン酸 40 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 115. 6-メトキシサリチル酸	103.	N-7°DL°ルマレアミト*酸	139.	t°ペロニル酸	
106. 1-ピペリジンプロピオン酸 107. 2-クロロニコチン酸 143. ペンジルオキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルパミル-DL-Jルバリン 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-バリン 149. バニリン酸 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 1151. 6-メトキシサリチル酸	104.	N-アセチル-DL-アリルク*リシン	140.	α-フル和桂皮酸	30
107. 2-クロロニコチン酸 143. ペ*ソシ*ルオキシ酢酸 108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-シ*メチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルハ*モイルマレアミト*酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル・)ケ*リシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル・DL-ハ*リン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルハ*ミル・DL-ノルハ*リン 148. 3-ヒト*ロキシ・4-メトキシ安息香酸 113. N-カルハ*ミル・DL-ハ*リン 149. ハ*ニリン酸 40 114. DL-アラニル・DL-アラニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸 151. 6-メトキシサリチル酸	105.	AC-DL-PRO-OH	141.	3-メトキシー4ーメチル安息香酸	
108. 6-クロロニコチン酸 144. 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 109. N-カルバモイルマレアミド酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)グリシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-バリン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルバミル-DL-Jルバリン 148. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルバミル-DL-バリン 149. バニリン酸 40 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒドロキシフェノキン酢酸 115. インド-ル-2-カルボン酸 151. 6-メトキシサリチル酸			142.	4-ヒドロキシー3,5-ジメチル安息香酸	
109. N-カルハ*モイルマレアミト*酸 145. 3-メトキシサリチル酸 110. N-(アセトアセチル)ク*リシン 146. 4-メトキシサリチル酸 111. N-アセチル-DL-ハ*リン 147. 5-メトキシサリチル酸 112. N-カルハ*ミル-DL-ノルハ*リン 148. 3-ヒト*ロキシ-4-メトキシ安息香酸 113. N-カルハ*ミル-DL-ハ*リン 149. ハ*ニリン酸 40 114. DL-アラニル-DL-アラニン 150. 4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸 115. イント*-ル-2-カル*ン酸 151. 6-メトキシサリチル酸			143.	ペンジルオキシ酢酸	
110.       N-(アセトアセチル)ク*リシソ       146.       4-メトキシサリチル酸         111.       N-アセチル-DL-ハ*リソ       147.       5-メトキシサリチル酸         112.       N-カルハ*ミル-DL-ノルハ*リソ       148.       3-ヒト*ロキシ-4-メトキシ安息香酸         113.       N-カルハ*ミル-DL-ハ*リソ       149.       ハ*ニリン酸       40         114.       DL-アラニル-DL-アラニン       150.       4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸       151.       6-メトキシサリチル酸	108.	6-クロロニコチン酸	144.	4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩	
111.       N-アセチル-DL-ハ*リン       147.       5-メトキシサリチル酸         112.       N-カルハ*ミル-DL-ノルハ*リン       148.       3-ヒト*ロキシ-4-メトキシ安息香酸         113.       N-カルハ*ミル-DL-ハ*リン       149.       ハ*ニリン酸       40         114.       DL-アラニル-DL-アラニン       150.       4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸         115.       イント*ール-2-カルホ*ン酸       151.       6-メトキシサリチル酸	109.	N-カルハ*モイルマレアミト* 酸	145.	3-メトキシサリチル酸	
112. N-カルハ*ミル - DL- ノルハ*リン       148. 3-ヒト*ロキシ-4-メトキシ安息香酸         113. N-カルハ*ミル - DL- ハ*リン       149. ハ*ニリン酸       40         114. DL- アラニル - DL- アラニン       150. 4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸       151. 6-メトキシサリチル酸	110.	N-(アセトアセチル)ク*リシン	146.	4-メトキシサリチル酸	
113. N-カルハ*ミル-DL-ハ*リン       149. ハ*ニリン酸       40         114. DL-アラニル-DL-アラニン       150. 4-ヒト*ロキシフェノキシ 酢酸         .115. イント*ールー2ーカルホ*ン酸       151. 6ーメトキシサリチル 酸			147.	5-メトキシサリチル酸	
114.       DL-アラニル-DL-アラニン       150.       4-ヒト*ロキシフェノキシ酢酸         115.       イント*ールー2-カルホ*ン酸       151.       6-メトキシサリチル酸	112.	N-カルハ*ミル・DL-ノルハ*リン	148.	3-ヒドロキシー4ーメトキシ安息香酸	
.115. イント*ールー2- カルホ*ン酸 151. 6ーメトキシサリチル酸	113.	N-カルハ*ミル・DLーハ*リン	149.	バニリン酸	40
	114.	DL-アラニル-DL-アラニン	150.	4-ヒドロキシフェノキシ酢酸	
116.   イント゛ールー3ーカルホ゛ン酸 152.   N-(2-7ロイル)ク゛リシン	.115.	イント*-ル-2-カルホ*ン酸	151.	6-メトキシサリチル酸	
	116.	イント゛ールー3ーカルす゛ン酸	152.	N-(2-70イル)ケ*リシン	

153.	β-マレイミドプロピオン酸	188.	アレカイジン塩酸塩	
154.	3,4-ジヒドロー2,2-ジメチルー4ーオキソー2Hー ピランー6ーカルボン酸	189.	3-ベンゾイルプロピオン 酸	
155.	5-アセチルチオフェンー2-カルホ*ン酉後	190.	4-外抄桂皮酸	
156.	1-アセチルヒ°へ°リシ゛ソ -4-かルホ゛ン酸		2-メトキシ桂皮酸	
157.	1-ナフトェ酸		ベンゾ[b]チオフェンー2ーカルボン酸	
158.	2-ナフトエ酸	193.		
159.	4-クロロサリチル酸	194.	N-Pセチルアントラニル酸	
160.	5-クロロサリチル酸	195.	4-アセトアミド安息香酸	10
161.	3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸	196.		
162.	3-クロロサリチル酸	197.	3-アセトアミド安息香酸	
163.	AC-HYP-OH	198.	N-クロロアセチル-DL-2-アミノ-N-酪酸	
164.	キナルジン酸	199.		
165.	キノリン-3-カルボン酸	200.		
166.	キノリン-4-カルホン酸	201.	4-イソプロポキシ安息香酸	
167.	1-イソキノリンカルボン酸	+	3-(ジエチルアミノ)プロピオン酸塩酸塩	
168.	キノリン-6-カルボン酸	1	2,5-ジメトキシ安息香酸	
169.	キノリン-8-カルホン酸		2,6-ジメトキシ安息香酸	20
170.	6-アセトアミト゛ヘキサン酸		3,4-ジメトキシ安息香酸	20
171.	N-アセチル-DL-ロイシン	206.		
172.	N,N-ジ-n-プロピル-L-アラニン	207.		
173.	N-α-アセチル-L-アスハ°ラキン	208.	チミン-1-酢酸	
174.	シンノリンー4ーカルホ*ン酸	209.	3-(2-テノイル)-プロピオン酸	
175.	2-キノキサリンカルホ*ン 酸	210.	3-クロロ-4-メトキシ安息香酸	
176.	3-メチルインテ゛ソー2-カルホ゛ン酸	211.	5-クロロ-2-メトキシ安息香酸	
177.	インドールー3ー酢酸	212.	1-(2-カルホ*キシフェニル )ヒ゜ロール	
178.	1-メチルイント゛ールー2-カルホ゛ン画食	213.	4-(111-ピロール-1-イル)安息香酸	
179.	5-メチルインドールー2-カルボン酸	214.	3-インドールプロピオン 酸	30
180.	1-メチルインドールー3-カルボン酢夋	215.	2-メチル-3-インドール酢酸	
181.	インタ*ソ*ロン -4-カルホ*ン酸	216.	1-メチル-3-インドール酢酸	
182.	3-オキソー1-インダンカルボン酸	217.	2-(トリフルオロメチル)安息香酸	
183.	2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酢食			i.
	1,2,3,4-テトテヒドロ-2-ナフトエ酸	219.	4-(トリフル和メチル)安息香酸	
185.	2-インダニル酢酸	220.	クロモンー2ーカルホトン酸	
186.	1-メチル-4-イミダゾール酢酸塩酸塩	221.	クロモンー3ーカルボン酸	
187.	5-ヒドロキシインドール ー2ーカルボン酸	222.	3-ヒドロキシー2ーキノキサリンカルボン酸	
.223.	2-ベンズイミダゾールプロピオン 酸	258.	5-メチル-3-7ェニルイソキサソ゛ール-4-カルホ゛ン酸	40
224.	1-フェニル-1-シクロへ°ンタンカルホ*ン酸	259.	2-ヒドロキシー5-(1H-ピロールー1ーイル)安息香酸	
225.	2,3-ジクロロ安息香酸	260.	4-メチルー2-フェニルー1,2,3-トリアゾールー5-カルボン酸	

(34)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

227. 2,5-ジクロロ 安息香酸 262. AC-DL-PHE-OH 283. 2,6-ジクロロ 安息香酸 263. 2,3-ジメートントセ皮酸 229. 3,4-ジクロu 安息香酸 264. 2,5-ジメートントセ皮酸 230. 3,5-ジクロu 安息香酸 265. 3,4-ジメートントセ皮酸 231. 5-メートネンインドール-2-カルボン酸 266. 3,5-ジメートントセ皮酸 232. 5-ヒトワネシインドール-3-酢酸 267. 2,4-ジメートントセ皮酸 233. 4-オ*y-4-7±ルアンラ/2-ブ・アン酸 268. 4-クロロインドール-3-酢酸 267. 2,4-ジメートントンール-ンドンルントンがまり 268. 4-クロロインドール-3-酢酸 270. 9-アルイレンカルボン酸 231. 4-オ*y-2-アエルテンj-2-カルボン酸 271. 6-クロロ(2H)-1-ペンン゚ピップ¬ロピホン酸 272. c-Tレイミドカヷロン 図 283. ペ・ンy゙(b]fオフェン-3-酢酸 273. 2,3,4-トリメトナシ安息香酸 283. 5-アルオロインドール-3-酢酸 274. 2,4,5-トリメートシ安息香酸 283. 5-アルオロインドール-3-酢酸 274. 2,4,5-トリメートシ安息香酸 240. N-ベンy゙イル-β-アラニン 275. 3,4,5-トリメートシ安息香酸 241. AC-DL-PHG-OH 276. 2,4,6-トリメートシ安息香酸 278. 3-/DID*・ンy゙(b]fオフェン-3-肺が) 278. 3-/DID*・yi゙(b]fオフェン-2-ħルボン酸 278. 3-/DID*・yi゙(b]fオフェン-2-ħルボン酸 278. 3-/DID*・yi゙(b]fオフェン-2-ħルボン酸 278. 3-/DID*・yi゙(b]fオフェン-2-ħルボン酸 278. 3-/DID*・yi゙-1b]fオz・z-2-ħルボン酸 279. 4-トルエンスルホニルカア゚ロピホン酸 244. 0-ヒト゚ロキン馬尿酸 279. 4-トルエンスルホニルカア゚ロピホン酸 245. N-アセルー1-ル-2-ħル*ン酸 281. D-デfオヤビオナy 247. (3,5-ジメトキンフ-z-クル-b)mb 282. 3-アタルイミド/-ンロl*-b-2-ħlm 280. 4-メテルルルルlw 280. 4-メテルルルlw 270. 3-アblm 282. 3-アタルイミド/-ンロl*-b-2-ħlm 280. 4-メテルルlw 270. 271. 3-DID*・ib 250. N-アヒル-1-ルル*ンpc 285. 5-メɨシ-2-メfル-3-インド-n-酢酸 280. 4-メテルル-1-ンpc 2-アum 280. 4-メテル-1-ンpc 2-アum 280. 4-メートンpl-1-ンpc 2-アum 280. 4-メートンpl-1-ンpc 2-アum 280. 4-メートンpc 2-アum 280. 4-メートンpc 2-アum 280. 4-メートンpc 2-アum 2-ワum 280. 4-メートンpc 2-アum 2-zm 280. 4-メートンpc 2-アum 2-zm 280. 4-メートンpc 2-アum 2-zm 280. 4-xm 2-zm 2-zm 2-zm 2-zm 2-zm 2-zm 2-zm 2-z	226.	2,4-ジクロロ安息香酸	261.	イント゛ールー3ー酪酸	
229.   3,4-y* 2010 安息香酸   264.   2,5-y* メトキン桂皮酸   230.   3,5-y* 2010 安息香酸   265.   3,4-y* メトキン桂皮酸   231.   5-メトキシイント*-ル-2-カルホ*ン酸   266.   3,5-y* メトキン桂皮酸   232.   5-ヒト*ロキンイント*-ル-3-酢酸   267.   2,4-y* メトキン桂皮酸   233.   4-キヤy-4-7±アテジ-2-ア゙テン酸   268.   4-クロロインド-ル-3-酢酸   234.   4-(y* メチルアテン) ite皮酸   269.   3-(3,4-y* メトキンア±ル) プロピホン酸   235.   3,4-メチレンジ*オンキセ皮酸   270.   9-フルオレンカルホ*ン酸   236.   7-メトキシペンヅアラy -2-カルポン酸   271.   6-クロロ(2lf)-l-(^ン)゙ピラン-3-カルポン胶   237.   4-ペンヅfu hou to	227.	2,5-ジクロロ安息香酸	262.	AC-DL-PHE-OH	
230.   3,5-ジクロU安息香酸   265.   3,4-ジメトキン桂皮酸   231.   5-メトキシインド-ル-2-ħル*ン酸   266.   3,5-ジメトキン桂皮酸   232.   5-ヒト゚ロキンインド-ル-3-酢酸   267.   2,4-ジメトキン桂皮酸   233.   4-オキン/4-7ェルアミ)-2-ア゙ラン酸   268.   4-クUロインド-ル-3-酢酸   234.   4-⟨ジメチルアミン) セセ皮酸   269.   3-⟨3,4-ジメトネンアェル)プロピオン酸   236.   3,4-メチレクンジオキン桂皮酸   270.   9-アルオレンカルボン酸   236.   7-メトキシバz-ル)プロピオン酸   271.   6-クロロ(2l)-1-ペンツ゚ピラン-3-ħルボン胶   237.   4-ペンツ゚fuðfa   272.   e-7レイミドカワ゚Dン 酸   238.   ペンツ゚fuðfa   272.   e-7レイミドカワ゚Dン 酸   238.   ペンヅfuðfa   272.   2,4,5-トリメトキン皮息香酸   239.   5-アルカインド-μ-3-酢酸   274.   2,4,5-トリメトキン皮息香酸   240.   N-ペンツ゚イル-β-アラニン   275.   3,4,5-トリメトキン皮息香酸   241.   AC-DL-PHG-OH   276.   2,4,6-トリメトキン皮息香酸   242.   BZ-ALA-OH   277.   3-クロロペンy゚fuðfa   278.   3-⟨7z-ルンルルをル)ワ゚nピオン酸   243.   N-メチルルル尿酸   278.   3-⟨7z-ルンルルをル)ワ゚nピオン酸   244.   0-ピロキンルルkw   279.   4-トルロンルルをルñtw   244.   0-ピロキンルルkw   279.   4-トルロンルルをルñtw   244.   0-ピロキンルルーx mitw   282.   3-アルルインm・x mitw   242.   3,5-ジメトキンワ-z-ħルボンb酸   283.   5-メトキンワ-x-メp-3-インド-μitt   628.   5-クmuイyド-b-2-ħルボンb   284.   5-シルンx-x-y-x-3-fix   282.   3-ワル/k*i-ワ²-n-ñtw   282.   3-ワル/k*i-ワ²-n-ñtw   282.   3-ワル/k*i-ワ²-n-ñtw   282.   3-ワル/k*i-ワ²-n-n-mtw   282.   3-ワル/k*i-ワ²-n-n-mtw   282.   3-クル/k*i-ワ²-n-n-mtw   282.   3-クル/k*i-ŋ-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-n-	228.	2,6-ジクロロ安息香酸	263.	2,3-ジメトキシ桂皮酸	
231、	229.	3,4-ジクロロ安息香酸	264.	2,5-ジメトキシ桂皮酸	
232.   5-th*ロキソント*・ル-3-酢酸   267.   2,4-y*メトキシ桂皮酸   233.   4-キキy-4-7ェルアミノ-2-7゚アン酸   268.   4-クロロイント*・ル-3-酢酸   234.   4-(y*メチルアミン)桂皮酸   269.   3-(3,4-y*メトキツェル)プロト*オン酸   235.   3,4-メチルアシ*オキン桂皮酸   270.   9-フルれレンルホ*ン酸   236.   7-メハキ*ンペンy*ブラソ-2-カル*ン酸   271.   6-クロロ(2H)-1-ペンy*ピo゚y-3-カル*ン酸   237.   4-ペッン*(-b) 解酸   272.   ε-マレイミドカ*゚の・砂	230.	3,5-ジクロロ安息香酸	265.	3,4-ジメトキシ桂皮酸	
233.   4-オキソ-4-7ェニルアミノ-2-7゚テン酸   268.   4-クロロインドール-3-酢酸   234.   4-(ジメチルアミノ)桂皮酸   269.   3-(3,4-ジメトキシフェル)プロピオン酸   235.   3,4-メチンジオキシキセ皮酸   270.   9-アルオレンカルギン酸   237.   4-ペンソ゚Topic typ で   271.   6-クロロ(2H)-1-ペンソ゚ピラン-3-カルボン酸   237.   4-ペンソ゚Topic typ で   238.   ^¹ンソ゚Topic typ で   273.   2,3,4-トリメトキン安息香酸   238.   ^¹ンソ゚Topic typ で   275.   2,3,4-トリメトキン安息香酸   240.   N-ペンソ゚Topic typ で   275.   3,4,5-トリメトキン安息香酸   240.   N-ペンソ゚Topic typ で   276.   2,4,6-トリメトキン安息香酸   241.   AC-DL-PIG-OH   276.   2,4,6-トリメトキン安息香酸   242.   BZ-ALA-OH   277.   3-クロロペンジTopic typ で   3-/Dun²・ンジTopic typ で   278.   3-(フェールスルキニル)プロピオン酸   244.   O-ヒドロキン馬尿酸   279.   4-トルエンスルホール 酢酸   244.   O-ヒドロキン馬尿酸   279.   4-トルエンスルホール 酢酸   244.   O-ヒドロキン馬尿酸   279.   4-トルエンスルホール 酢酸   244.   S-ク・Dufンド-ル-2-カルボン酸   281.   D-デステネゼチン   248.   3,5-ジメトキシフーz-ルルボン酸   282.   3-アタルイミド-プロピオン酸   248.   3,5-ジメトキシフーz-ル ト酢酸   282.   3-アタルイミド-プロピオン酸   249.   (2,4-ジメトキシフ+z-ル ト酢酸   283.   5-メトキシーl-インダンン-3-酢酸   250.   N-アセナル-L-セステジン   285.   5-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-アセナル-L-セステジン   285.   5-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-アセナル-L-セステンシ   285.   5-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-アセナル-L-セステンシ   285.   2-(メチルスルホール) 安息香酸   280.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-2-7u酸   250.   N-(4-クロロフェル)-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1	231.	5-メトキシイント*ール -2-カルホ*ン酸	266.	3,5-ジメトキシ桂皮酸	
234. 4-(ジメチルアミノ)桂皮酸   269. 3-(3,4-ジメトキンアュニル)ア゚ロピオン酸   235. 3,4-メチレンジオキż柱皮酸   270. 9-アルオレンカルボン酸   271. 6-クロロ(2H)-1-ベンジピラン-3-カルボン酸   271. 6-クロロ(2H)-1-ベンジピラン-3-カルボン酸   273. 2,3,4-トリントキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. AC-DL-PHG-OH   276. 2,4,6-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   274. 2,4,5-トリメトキシワーBを酸   275. 3,2,5-トリメトキシワーBを酸   276. 3,4,5-トリメトキシワーBを酸   276. 2,4,6-トリメトキシワーBを酸   276. 2,4,6-トリメトキシワーBを酸   277. 3-クロロベンジ[b]テオフェシー2-カルボン酸   278. 3-クロロベンジ[b]テオフェシー2-カルボン酸   279. 4-トルエンスルホニル 酢酸   279. 4-トルエンルホニル 酢酸   279. 4-トルエンルホニル 酢酸   279. 4-トルエンルホニル 酢酸   280. 4-メテルスホニルテzール 酢酸   281. D-デステオビオチン   282. 3-アタルイミド-プロピオン酸   283. 5-ジメトキシー4-メテルンxol 酢酸   283. 5-ジメトキシー3-インド-ル 酢酸   283. 5-ジメトキンー2-メテル-3-インド-ル 酢酸   284. 5-メトキシ-1-インダノン -3-酢酸   284. 5-メトキシ-1-インダ-D-3-酢酸   285. 5-(4-クロロアェル)-2-70 酸   285. 5-(4-クロロアェル)-2-70 酸   285. 3-(メテルスルホニル) 安 B香酸   287. N-(4-クロロアェル)-2-70 酸   285. 3-(メテルスルホニル) 安 B香酸   288. N-p-トシルグロシン   285. 3-(メテルスルホニル) 安 B香酸   289. N-(1-フラル)**で	232.	5-ヒドロキシインドールー3-酢酸	267.	2,4-ジメトキシ桂皮酸	
235.   3,4-メナシハ*オシ桂皮酸   270.   9-フルオレンカルボン酸   236.   7-メトキンベンゾアラン -2-カルボン酸   271.   6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸   272.   ε-アレイミドカプロン酸   238.   ペンゾイμ 酪酸   272.   2,4,5-トリメトキン安息香酸   239.   5-フルオロインド-μ-3-酢酸   274.   2,4,5-トリメトキン安息香酸   240.   N-ベンゾイμ-β-アラニン   275.   3,4,5-トリメトキン安息香酸   241.   AC-DL-PHG-OH   276.   2,4,6-トリメトキン安息香酸   242.   BZ-ALA-OH   277.   3-クロロベンゾ[b]fオフzン-2-カルボン酸   243.   N-メチル馬尿酸   278.   3-(フェルスルホニル)ア゚ロピオン酸   244.   o-ヒドロキン馬尿酸   279.   4-トルエンスルホニル)fft 酸   245.   FA-GLY-OH   280.   4-メチルスルホニルクデufft 酸   246.   5-クロロインド-ル-2-カルボン酸   281.   D-デステオセ゚ヂ-ワ゚ロピオン酸   248.   3,5-ジメトキシンニ-μ)酢酸   282.   3-アタルイミド-ワ゚ロピオン酸   249.   (2,4-ジメトキシンニ-μ)酢酸   283.   5-メトキシー1-インダソン-3-酢酸   249.   (2,4-ジメトキンアニ-μ)酢酸   284.   5-メトキン-1-kipm	233.	4-オキソー4-フェニルアミノー2-ブテン酸	268.	4-クロロインドール -3-酢酸	
236.   7-ハキシハ*ソツ*7ラン -2-加**ン酸   271.   6-クロロ(2H)-1-ハ*ソツ*(**ウラン-3-加**ン酸   237.   4-ハ*ソツ*(**小 酪酸   272.   ε- アレイミト*カフ*ロ) 酸   238.   ハ*ソッ*(b) チ オフェン-3-酢酸   273.   2,3,4-トリメトシ安息香酸   239.   5-ブルオロイント*・ル・3-酢酸   274.   2,4,5-トリメトシ安息香酸   240.   N-ハ*ソッ*(カーβーアラニン   275.   3,4,5-トリメトシ安息香酸   241.   AC-DL-PHG-OH   276.   2,4,6-トリメトシ安息香酸   242.   BZ-ALA-OH   277.   3-クロワハ*ソッ*(b) ƒ オフェン-2-加*ル*ン酸   243.   N-メラル馬尿酸   278.   3-(フェルルホニル・カア*の**・ンか	234.	4-(ジメチルアミノ)桂皮酸	269.	3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸	
237. 4-^^ソソ*(ル 酪酸 238. ^\**ンツ*(b)チネオアェン-3-酢酸 239. 5-フルネロイント*-ル-3-酢酸 274. 2,4,5-トリメトキン安息香酸 240. N-^\**ンヴ(h-β-アラニン) 275. 3,4,5-トリメトキン安息香酸 241. AC-DL-PHG-OH 276. 2,4,6-トリメトキン安息香酸 242. BZ-ALA-OH 277. 3-クロロペンソ*(b)チネオアェン-2-カルポン酸 243. N-メチル馬尿酸 278. 3-(フェニルスルネにカ)プロピオン酸 244. O-ヒドロキン馬尿酸 279. 4-トルエンルホニル 肺酸 244. O-ヒドロキン馬尿酸 245. 『A-GLY-OH 280. 4-メチルスルホニルアェル 酢酸 246. 5-クロロイント*-ル-2-カルポン酸 247. (3,5-ジメトキシフェル)酢酸 248. 3,5-ジメトキシフェル)酢酸 249. (2,4-ジメトキンフェル)酢酸 250. N-アセチル-L-ヒスチジン 285. 5-(4-クロロアェル)-2-フロ酸 251. 5-(2-チエンイル)酪酸 286. 6-クロロチスレン酸 251. 5-(2-チエンイル)酪酸 287. N-(4-クロロアェル)-2-フロ酸 252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸 288. N-p-トシルク*リン 254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸 289. 4-3-ドタロロインド-ル-2-カルポン酸 255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸 289. N-(1-ナフチル)*リン 254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸 289. N-(1-ナフチル)*リンアミド酸 255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸 289. N-(1-ナフチル)*リンアミド酸 256. 4-カルポキシペンチ゚・ンスルホンアミド 291. 3-3-ド安息香酸 292. 4-3-ド安息香酸 293. N-m-トリルアタルアミド酸 294. 3-アヒトアミド-5-プロモ安息香酸 295. 2-アヒトアミド-5-プロモ安息香酸 296. BZ-HIS-OH 301. N-ペソソ゚イル-DL-フェニルアラニン	235.	3,4-メチレンジオキシ桂皮酸	270.	9-フルオレンカルボン酸	
238. ペンツ* [b] チォフェン-3-酢酸 239. 5-フル和インド-ル-3-酢酸 274. 2,4,5-トリメトキン安息香酸 240. N-ペ*ンゾイル-β-アラニン 275. 3,4,5-トリメトキン安息香酸 241. AC-DL-PHG-OH 276. 2,4,6-トリメトキン安息香酸 242. BZ-ALA-OH 277. 3-クロロベンヅ[b] チォフェン-2-カルボン酸 243. N-メチル馬尿酸 278. 3-⟨ワェニルスルホニル゚)** Bt 244. o-ヒドロキン馬尿酸 279. 4-トルエンスルホニル゚ฅ酸 245. FA-GLY-OH 280. 4-メチルスルホニルアニニル 酢酸 247. (3,5-ジメトキンーニル)酢酸 281. D-デステオゼホナン 247. (3,5-ジメトキンーzール)酢酸 282. 3-アタルイミド-プロピ牡ン酸 248. 3,5-ジメトキンフェル⟩酢酸 283. 5-メトキン-2-メチル-3-⟨ンド-ル-3-酢酸 249. (2,4-ジメトキンフェル)酢酸 284. 5-⟨x+ży-1-⟨xy-y') -3-酢酸 250. N-アセチル-L-ヒスチジン 285. 5-⟨4-クロワァェル)-2-フロ酸 251. 5-⟨2-チュJ/ln)酪酸 252. 4-⟨メチルスルホニル)安息香酸 286. 6-⟨nuoxy-y) 酸 257. 5-⟨x-fuxuki-w)安息香酸 287. N-(4-クnun-z-m) ** Tvアミド酸 258. 3-⟨xfuxuki-w)安息香酸 289. 4,6-ジクロロ⟨ンド-ル-2-hu*'ン酸 250. 3-⟨xfuxuki-w)安息香酸 280. N-(-1-ファx-) ** Tvアミド® 281. 3-¬ドンダ/ 282. 3-ドンロロ⟨ンド-ル-2-hu*'ン酸 283. ¬-トンルン*-ン-ンxuki-w) ** Spase ®® 254. 3-⟨xfuxuki-w) 安息香酸 285. N-(-1-¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬	236.	7-メトキシベンゾフラン -2-カルボン酸	271.	6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸	
239.   5-7ルれロイント*ール-3-酢酸   274.   2,4,5-トリメトキン安息香酸   240.   N-^*ンツ*(ルーβ-75ニン   275.   3,4,5-トリメトキン安息香酸   241.   AC-DL-PHG-OH   276.   2,4,6-トリメトキン安息香酸   242.   BZ-ALA-OH   277.   3-クロロ^*ンツ* [b] チオフェン-2-カルホ*ン酸   243.   N-メル馬尿酸   278.   3-(フェルルホェル) p* Dt* オン酸   244.   o-tト*ロキン馬尿酸   279.   4-トルエンルホェル 酢酸   245.   FA-GLY-OH   280.   4-メチルルホェル 酢酸   246.   5-クロロイント*ール-2-カルホ*ン酸   281.   D-デステオt*ガナン   287.   3-7タルイミル・アェル 酢酸   248.   3,5-ジメトキシフェール 酢酸   282.   3-7タルイミル・ア・ロt* オン酸   248.   3,5-ジメトキシフェール 酢酸   283.   5-メトキン-2-メチル-3-イント*ール 酢酸   249.   (2,4-ジメトキシフェール) 酢酸   284.   5-メトキン-1-インタ・フ・3-酢酸   250.   N-アセチル・レーとスチン*ツ   285.   5-(4-クロロフェル)-2-フロ酸   251.   5-(2-fェノル) 酢酸   286.   6-クロロキメン酸   252.   4-(メチルスルホェル) 安息香酸   287.   N-(4-クロロフェル)-2-フル酸   253.   7エールスルホェル 酢酸   288.   N-p-トシルケ・リシン   254.   3-(メチルスルホェル) 安息香酸   289.   4,6-ジクロロイント*ール-2-カルホ*ン酸   255.   2-(メチルスルホェル) 安息香酸   290.   N-(1-ナフチル・) では、酸   256.   4-カルホ*キンペ・ツセ・ツスルホンアミト*   291.   3-3-ト* 安息香酸   293.   N-m-トリルフタルアミト* 酸   294.   3-アセトアミト-6-ア*ロモ安息香酸   299.   8-(3-カルホ*キンア*ルt*の)-1,3-ジメチルキサック   295.   2-アセトアミト-6-ア*ロモ安息香酸   299.   8-(3-カルホ*キンア*ルt*の)-1,3-ジメチルキサック   296.   BZ-HIS-OH   301.   N-ペ*ソツ*(ル-DL-7zェルアラニン	237.	4-ベンゾイル 酪酸	272	ε-マレイミドカプロン酸	
240. N-^*ンy゙イル-β-アラニン   275. 3,4,5-トリメトキシ安息香酸   241. AC-DL-PHG-OH   276. 2,4,6-トリメトキシ安息香酸   242. BZ-ALA-OH   277. 3-クロロベンy゙[b]テネスフェン-2-カルボン酸   243. N-メチル馬尿酸   278. 3-(フェルスルホニル)ア゚ロピオン酸   244. o-ヒドロキン馬尿酸   279. 4-トルエンスルホニル酢酸   245. FA-GLY-OH   280. 4-メチルスルホニルアマニル酢酸   246. 5-クロロインドール-2-カルボン酸   281. D-デステオビホチン   247. (3,5-ジメトキシフェニル)酢酸   282. 3-アタルイミド-プロピオン酸   248. 3,5-ジメトキシフェニル)酢酸   282. 3-アタルイミド-プロピオン酸   249. (2,4-ジメトキシフェニル)酢酸   284. 5-メトキンー2-メチル-3-インドール酢酸   250. N-アセチル-L-ヒスチジン   285. 5-(4-クロロフェニル)-2-7ロ酸   251. 5-(2-チエ」イル)酪酸   286. 6-クロロネヌレン酸   252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸   287. N-(4-クロロフェニル)マレアミド酸   253. フェニルスルホニル)安息香酸   289. N-(4-クロロフェニル)マレアミド酸   255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸   289. N-(1-ナフチル)゚ワレアミド酸   256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド   291. 3-3-ド安息香酸   257. 5-メチル-1-アzニルピラゾ-ル-4-カルボン酸   292. 4-3-ド安息香酸   293. N-m-トリルアクルアミド酸   293. N-m-トリルアクルアミド酸   294. 3-アセトアミト-6-プロモ安息香酸   299. 8-(3-カルポキシワ゚uピル)-1,3-ジメチルネサンタン   295. 2-アセトアミド-5-プロモ安息香酸   200. N-(**)-7・ニルトアラニン   201. 3-**  296. BZ-HIS-OH   301. N-ペ・ンヷイル-DL-7zェルアラニン	238.	ベンゾ[b]チオフェンー3ー酢酸	273.	2,3,4-トリメトキシ安息香酸	
241. AC-DL-PHG-OH       276. 2,4,6-トリメトラタ息香酸         242. BZ-ALA-OH       277. 3-クロハヘンソ・[b] チオフェン-2-カルホン酸         243. N-メル馬尿酸       278. 3-(フェルスルホニル)ア・Dピ・オン酸         244. o-ヒト・ロキシ馬尿酸       279. 4-トルエンスルホニル 酢酸         245. FA-GLY-OH       280. 4-メチルスルホニル 酢酸         246. 5-クワロインド・ルー2-カルボン酸       281. D-デ・メチオ・オシン         247. (3,5-シ・メトキシフェル) 酢酸       282. 3-フタルイミド・フ・ロヒ・オン酸         248. 3,5-シ・メトキシフェル) 酢酸       283. 5-メトキシー2-メチルー3-インド・ル・酢酸         249. (2,4-シ・メトキシフェル) 酢酸       284. 5-メトキシー1-インダ・ノンー3-酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチシ・ソ       285. 5-(4-クロロフェニル) -2-フロ酸         251. 5-(2-チェノル) 酪酸       286. 6-クロロネンン 酸         252. 4-(メチルスルホニル) 安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル) マント・ド酸         253. フェールスルホニル ) 安息香酸       289. N-(2-クロロイント・ルー2-カルホン) 酸         255. 2-(メチルスルホニル) 安息香酸       289. N-(1-ナフチル) アレアミト・酸         256. 4-カルホ・キンハ・ンナ・スルホンアミト・       291. 3-ヨート・安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルと・ラン・ルー4-カルホン酸       292. 4-ヨート・安息香酸         293. N-ロー・リルアタルアミト・酸       298. 4-3ート・フェニル 酢酸         294. 3-アセトアミノー6-ア・ロモ安息香酸       299. 8-(3-カルホキンア・ルー1,3-ジ・メチルキサンテン         295. 2-アセトアミノー6-ア・ロモ安息香酸       300. 7-ア・田モネリン 砂・イル・フェールアラニン         296. BZ-HIS-OH       301. Nーペ・ソソ・イル・DL-フェールアラニン	239.	5-フルオロインドールー3-酢酸	274.	2,4,5-トリメトキシ安息香酸	
242. BZ-ALA-OH       277. 3-クロロベンヅ [b] チオ7ェン-2-カルボン酸         243. N-メチル馬尿酸       278. 3-(フェルスルホェル)プロピオン酸         244. o-ヒト゚ロナシ馬尿酸       279. 4-トルエンスルホェルフェル酢酸         245. FA-GLY-OH       280. 4-メチルスルホェルフェル酢酸         246. 5-クロロインド-ル-2-カルボン酸       281. D-デステオピオナン         247. (3,5-ジメトキンフェル)酢酸       282. 3-クタルイミド-プロピオン酸         248. 3,5-ジメトキンフェル)酢酸       283. 5-メトキンー2-メチル-3-インド-ル酢酸         249. (2,4-ジメトキンフェル)酢酸       284. 5-メトキンー2-メチル-3-インド-ル酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチジン       285. 5-(4-クロロフェル)-2-70酸         251. 5-(2-チエユノイル)酪酸       286. 6-クロロマxニル)で2-2-70酸         252. 4-(メチルスルホール)安息香酸       287. N-(4-クロロフェル)マレアミド酸         253. 7ェニルスルホール 的安息香酸       288. N-p-トシルグクリン         254. 3-(メチルスルホール)安息香酸       289. 4,6-ジクロロインド-ル-2-カルボン酸         255. 2-(メチルスルホール)安息香酸       290. N-(1-ナフチル)マレアミド酸         256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド       291. 3-ヨ-ド安息香酸         257. 5-メチル-1-フェルセ゚ラン゙ール-4-カルボン酸       292. 4-ヨ-ド安息香酸         293. N-m-トリルアタルアメドドドドドー-5-プロモ安息香酸       299. 8-(3-カルボキンプロピの)-1,3-ジメチルネサナンク         295. 2-アヒトアシドド・5-プロモ安息香酸       300. 7-プロモネタンツ でルー1,1-2-エルアラニン         296. BZ-HIS-OH       301. N-ペソヅイル-DL-フェニルアラニン	240.	N-ベンゾイル - β -アラニン	275.	3,4,5-トリメトキシ安息香酸	
243. N-メル馬尿酸   278. 3-(フェルスルボル)プロピック酸   244. o-ヒトロシ馬尿酸   279. 4-トルエンスルボール酢酸   245. FA-GLY-OH   280. 4-メチルスルボール丁ェル酢酸   246. 5-クロロイント・ール-2-カルボン酸   281. D-デ、スチルド・ナン 酢酸   247. (3,5-ジ・メトキシフェル)酢酸   282. 3-7タルミト・一つ・ロピッケール・画酸   248. 3,5-ジ・メトキシフェル)酢酸   283. 5-メトキシー2-メチルー3-イント・ル酢酸   249. (2,4-ジ・メトキシフェル)酢酸   284. 5-メトキシー1-インタ・ソン・3-酢酸   250. N-アセチルーム・レスチジン   285. 5-(4-クロロフェール)・2-70酸   251. 5-(2-チェノイル)酪酸   286. 6-クロロキスレン酸   252. 4-(メチルスルボール)安息香酸   287. N-(4-クロロフェール)・フレアミト・酸   253. フェールスルボール)・安息香酸   288. N-p-トシルク・リシン   254. 3-(メチルスルボール)・安息香酸   289. 4,6-ジ・クロロイント・ルー2-カルボン酸   255. 2-(メチルスルボール)・安息香酸   290. N-(1-ナフチル)・フレアミト・酸   256. 4-カルボ・キンヘ・ンセ・ンスルボンアミト・ 291. 3-3-ト・安息香酸   292. 4-3-ト・安息香酸   293. N-m-トリルフタルアミト・酸   294. 3-アセトアミト・6-ブ・ロモ 安息香酸   299. 8-(3-カルボ・キンプ・ル・)ー1,3-ジ・メチルキサンチン   295. 2-アセトアミト・5-ブ・ロモ 安息香酸   200. 7-ブ・ロモキスレン酸   296. BZ-HIS-OH   301. N-ヘ・ンソ・イル・DL-フェニルアラニン	241.	AC-DL-PHG-OH	276.	2,4,6-トリメトキシ安息香酸	
244. 0-比ト*ロキシ馬尿酸       279. 4ートルエンスルホニル 酢酸         245. FA-GLY-OH       280. 4ーメチルスルホニルフェル 酢酸         246. 5ークロロイント*ール-2ーカルボン酸       281. Dーテ*スチ北*オナン         247. (3,5-シ*メトキシフェニル)酢酸       282. 3ーフタルイミト*・フ*ロL*オン酸         248. 3,5-シ*メトキシフェニル)酢酸       283. 5ーメトキシー2ーメチルー3ーイント*ール酢酸         249. (2,4-シ*メトキンフェニル)酢酸       284. 5ーメトキシー1ーインタ*ノンー3ー酢酸         250. NーアセチルーL とスチシ*ソ       285. 5ー(4ークロロフェニル)・2ーフロ酸         251. 5ー(2ーチェノイル)酪酸       286. 6ークロロキェレン酸         252. 4ー(メチルスルホニル)安息香酸       287. Nー(4ークロロフェニル) マルアミト*酸         253. フェニルスルホニル)安息香酸       288. Nーアートシルク*リシン         254. 3ー(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-シ*クロロイント*ール-2ー加ホ*ン酸         255. 2ー(メチルスルホニル)安息香酸       290. Nー(1ーナフチル) アレアミト*酸         256. 4ーカルボ*キンハ*ンセ*ンスルホンアミト*       291. 3ー3ート*安息香酸         257. 5ーメチルー1ーフェニルと*ラリ*ールー4ーカルボン酸       292. 4ー3ート*ウェニル酢酸         293. Nーエートリルフタルアミト*酸       298. 4ー3ート*フェル 酢酸         294. 3ーアセトアミノー6ーフ*ロモ安息香酸       299. 8ー(3ーカルボ*キンア・ル・カー1、3ージ・メチルキサンチン         295. 2ーアセトアミト*・5ーフ・ロモ安息香酸       300. 7ーフ*ロモネレン酸         296. BZーHIS-OH       301. Nーペ・ソンツ・イル・DLーフェニルアラニン	242.	BZ-ALA-OH	277.	3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸	
245. FA-GLY-OH       280. 4-メチルススルホニルアxニル 酢酸         246. 5-クロロイント*-ル-2-カルホ*ン酸       281. D-デスチオヒ*オチン         247. (3,5-ジメトキシフェニル)酢酸       282. 3-アタルイミト*-プロピオン酸         248. 3,5-ジメトキシフェニル)酢酸       283. 5-メトキシ-2-メチルー3-イント*-ル酢酸         249. (2,4-ジメトキシフェニル)酢酸       284. 5-メトキシ-1-インタ*ノン-3-酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチジン       285. 5-(4-クロロフェニル)-2-70酸         251. 5-(2-チエスイル)酪酸       286. 6-クロロキスレン酸         252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)アレアミト*酸         253. 7ェニルスルホニル)安息香酸       288. N-p-トシルグリシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジクロロイント*-ル-2-カルホ*ン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-ナフチル)アレアミト*酸         256. 4-カルホ*キシペンゼンスルホンアシド 291. 3-3-ト*安息香酸       292. 4-3-ト*安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルピラン゚ール-4-カルポン酸       292. 4-3-ト*安息香酸         293. N-m-トリルアタルアテミド 酸       298. 4-3-ト*フェル酢酸         294. 3-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       299. 8-(3-カルホ*キシンア゚ロピル)-1,3-ジメチルネサナンタン         295. 2-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       300. 7-プロモネスレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ベンソ゚イル-DL-フェニルアラニン	243.	N-メチル馬尿酸	278.	3-(フェニルスルホニル)プロピオン酸	
246. 5-クロロインド-ハ-2-カルボン酸       281. D-デスチオビオチン         247. (3,5-ジメトキシフェニル)酢酸       282. 3-アタルイミド-プロピオン酸         248. 3,5-ジメトキシフェニル)酢酸       283. 5-メトキシ-2-メチル-3-インド-ル酢酸         249. (2,4-ジメトキシフェニル)酢酸       284. 5-メトキシ-1-インダ)ン -3-酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチジン       285. 5-(4-クロロフェニル)-2-70酸         251. 5-(2-チェ」イル)酪酸       286. 6-クロロキヌレン酸         252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)アレアシド酸         253. フェニルスルホニル酢酸       288. N-p-トシルグリシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジクロロインド-ル-2-カルボン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-チァチル)アレアミド酸         256. 4-カルポキシペンゼンスルホンアキド 291. 3-3-ド安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルピラゾ-ル-4-カルポン酸       292. 4-3-ド安息香酸         293. N-m-トリルアタルアミド酸       298. 4-3-ドアニル酢酸         294. 3-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       299. 8-(3-カルポキシン゚ロピル)-1,3-ジメチルネサンタン         295. 2-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       300. 7-プロモキネルン)酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ベンソ゚イル-DL-フェニルアラニン	244.	o-ヒドロキシ馬尿酸	279.	4-トルエンスルホニル酢酸	
247. (3,5-ジメトキシフェニル)酢酸       282. 3-7タルイミド-プロピオン酸         248. 3,5-ジメトキシー4-メチル安息香酸       283. 5-メトキシー2-メチル-3-インド-ル酢酸         249. (2,4-ジメトキシフェニル)酢酸       284. 5-メトキシー1-インダノン-3-酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチジン       285. 5-(4-クロロフェニル)-2-70酸         251. 5-(2-チェノイル)酪酸       286. 6-クロロキヌレン酸         252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)アレアミド酸         253. 7ェニルスルホニル)貯息香酸       288. N-p-トシルグリシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジクロロインド-ル-2-カルボン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-ナアチル)アレアミド酸         256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド       291. 3-3-ド安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルピラゾ-ル-4-カルボン酸       292. 4-3-ド安息香酸         293. N-m-トリルアタルアミド酸       298. 4-3-ドワ症ル酢酸         294. 3-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       299. 8-(3-カルボキシプロピル)-1,3-ジメチルネサンタン         295. 2-アヒトアミド-5-プロモ安息香酸       300. 7-ブロモキスレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ベンゾイル-DL-フェニルアラニン	245.	.FA-GLY-OH			
248. 3,5-シ*メトキシー4-メチル安息香酸       283. 5-メトキシー2-メチルー3-イント*ール酢酸         249. (2,4-シ*メトキシフェル)酢酸       284. 5-メトキシー1-インタ*フンー3-酢酸         250. NーアセチルーLーヒスチン*ン       285. 5-(4-クロロフェニル)ー2-フロ酸         251. 5-(2-チェノイル)酪酸       286. 6-クロロキメレン酸         252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)マレアミト*酸         253. フェニルスルホニル 酢酸       288. Nーpートシルク*リシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジ*クロロイント*ールー2-カルホ*ン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-ナフチル)マレアミト*酸         256. 4-カルホ*キシへ*ソセ*ンスルホンアミト*       291. 3-3-ト*安息香酸         257. 5-メチルー1-フェニルセ*ラフ*ールー4-カルホ*ン酸       292. 4-3-ト*安息香酸         293. N-mートリルフタルアミト*酸       298. 4-3-ト*フェニル酢酸         294. 3-アセトアミノー6-ブ*ロモ安息香酸       299. 8-(3-カルホ*キンプ*ロ*ル)ー1,3-ジ*メチルキサンチン         295. 2-アセトアミト*-5-ブ*ロモ安息香酸       300. 7-ブ*ロモキスレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. Nーペ*ンツ*イル・DL-フェニルアラニン	246.	5-クロロインドールー2ーカルボン酸	281.	D-デスチオビオチン	
249. (2,4-ジメトキシフェニル)酢酸       284. 5-メトキシ-1-インダノン-3-酢酸         250. N-アセチル-L-ヒスチジン       285. 5-(4-クロロフェニル)-2-7ロ酸         251. 5-(2-チェノイル)酪酸       286. 6-クロロキヌレン酸         252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)アレアミド酸         253. 7ェニルスルホニル酢酸       288. N-p-トシルグリシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジクロロインド-ル-2-カルボン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-ナフチル)アレアミド酸         256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド       291. 3-3-ド安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルピラゾ-ル-4-カルボン酸       292. 4-3-ド安息香酸         293. N-m-トリルアタルアミド酸       298. 4-3-ドフェニル酢酸         294. 3-アセトアミノ-6-プロモ安息香酸       299. 8-(3-カルボキシン゚ロピル)-1,3-ジメチルネサンチン 295. 2-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       300. 7-プロモキヌレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ベンゾイル-DL-フェニルアラニン	247.	(3,5-ジメトキシフェニル)酢酸	282.	3-7タルイミド-プロピオン酸	
250. N-アセチル-L-ヒスチジン  285. 5-(4-クロロフェニル)-2-70酸   251. 5-(2-チェノイル)酪酸   286. 6-クロロキヌレン酸   252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸   287. N-(4-クロロフェニル)マレアミド酸   253. フェニルスルホニル 酢酸   288. N-p-トシルグリシン   254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸   289. 4,6-ジクロロインド-ル-2-カルボン酸   255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸   290. N-(1-ナフチル)マレアミド酸   256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド   291. 3-3-ド安息香酸   257. 5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸   292. 4-3-ド安息香酸   293. N-m-トリルアタルアミド酸   298. 4-3-ドフェニル酢酸   298. 4-3-ドフェニル酢酸   299. 8-(3-カルボキシア゚ロピル)-1,3-ジメチルキサンチン   295. 2-アヒトアミド-5-ブロモ安息香酸   300. 7-ブロモキヌレン酸   296. BZ-HIS-OH   301. N-ベンゾイル-DL-フェニルアラニン	248.	3,5-ジメトキシー4ーメチル安息香酸	283.	5-メトキシ-2-メチル-3-イント゛ール酢酸	
251.   5-(2-チエノイル) 部酸   286.   6-クロロキヌレン 酸   252.   4-(メチルススルホニル)安息香酸   287.   N-(4-クロロフェニル)マレアミド 酸   253.   フェニルスルホニル 酢酸   288.   N-p-トシルグリシン   254.   3-(メチルスルホニル)安息香酸   289.   4,6-ジクロロインドール-2-カルボン酸   255.   2-(メチルスルホニル)安息香酸   290.   N-(1-ナフチル)マレアミド 酸   256.   4-カルボキシベンゼンスルホンアミド   291.   3-3-ド安息香酸   257.   5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸   292.   4-3-ド安息香酸   293.   N-m-トリルフタルアミド 酸   298.   4-3-ドフェニル酢酸   294.   3-アセトアミド-5-ブロモ安息香酸   299.   8-(3-カルボキシプロピル)-1,3-ジメチルネサンチン   295.   2-アセトアミド-5-ブロモ安息香酸   300.   7-プロモネヌレン 酸   296.   BZ-HIS-OH   301.   N-ベンゾイル-DL-フェニルアラニン   207.	249.	(2,4-ジメトキシフェニル)酢酸	284.	5-メトキシ-1-インダノン-3-酢酸	
252. 4-(メチルスルホニル)安息香酸       287. N-(4-クロロフェニル)マレアミト*酸         253. フェニルスルホニル 酢酸       288. N-p-トシルク*リシン         254. 3-(メチルスルホニル)安息香酸       289. 4,6-ジ*クロロイント*ール -2-カルホ*ン酸         255. 2-(メチルスルホニル)安息香酸       290. N-(1-ナフチル)マレアミト*酸         256. 4-カルホ*キシヘ*ンと*ンスルホンアミト*       291. 3-ヨート*安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルと*ラソ*ール-4-カルホ*ン酸       292. 4-ヨート*安息香酸         293. N-m-トリルフタルアミト*酸       298. 4-ヨート*フェニル酢酸         294. 3-アセトアミノ-6-フ*ロモ安息香酸       299. 8-(3-カルホ*キシブ*ロレ*ル)-1,3-ジ*メチルキサンチン         295. 2-アセトアミト*・-5-フ*ロモ安息香酸       300. 7-フ*ロモキヌレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ヘ*ンソ*イル -DL-フェニルアラニン	250.	N-アセチル-L-ヒスチシ゛ン	285.	5-(4-クロロフェニル)-2-フロ酸	
253.   フェルスルボニル   酢酸   288.   N-p-トシルク*リシン   254.   3-(メチルスルボニル) 安息香酸   289.   4,6-シ*クロロイント*ールー2-カルボ*ン酸   255.   2-(メチルスルボニル) 安息香酸   290.   N-(1-ナフチル)マレアミト* 酸   256.   4-カルボ*キシへ*ンセ*ンスルボンアミト*   291.   3-3-ト*安息香酸   257.   5-メチルー1-フェニルセ°ラソ*ールー4-カルボ*ン酸   292.   4-3-ト*安息香酸   293.   N-m-トリルフタルアミト* 酸   298.   4-3-ト*フェニル酢酸   294.   3-アセトアミノー6-フ*ロモ安息香酸   299.   8-(3-カルボ*シブ*ロピル)ー1,3-シ*メチルキサンチン   295.   2-アセトアミト*-5-フ*ロモ安息香酸   300.   7-フ*ロモキヌレン酸   296.   BZ-HIS-OH   301.   N-ヘ*ンソ*イル-DL-フェニルアラニン   207.	251.	5-(2-チエノイル)酪酸	286.	6-クロロキヌレン 酸	
254.       3-(メチルスルホニル)安息香酸       289.       4,6-ジクロロインドール-2-カルボン酸         255.       2-(メチルスルホニル)安息香酸       290.       N-(1-ナアチル)マレアミト*酸         256.       4-加ホ*キシへ*ンセ*ンスルホンアミト*       291.       3-ヨート*安息香酸         257.       5-メチルー1-フェニルビ*ラソ*ール-4-加ホ*ン酸       292.       4-ヨート*安息香酸         293.       N-m-トリルフタルアミト*酸       298.       4-ヨート*フェニル酢酸         294.       3-アセトアミノー6-フ*ロモ安息香酸       299.       8-(3-加ホ*キシブ*ロビ*ル)-1,3-ジ*メチルキサンチン         295.       2-アセトアミト*・-5-フ*ロモ安息香酸       300.       7-フ*ロモキヌレン酸         296.       BZ-HIS-OH       301.       N-ヘ*ンソ*イル-DL-フェニルアラニン			287.	N-(4-クロロフェニル)マレアミド酸	
255.       2-(メチルスルホニル)安息香酸       290.       N-(1-ナフチル)マレアミト*酸         256.       4-カルホ*キシへ*ンセ*ンスルホンアミト*       291.       3-ヨート*安息香酸         257.       5-メチルー1-フェニルセ*ラソ*ール-4-カルホ*ン酸       292.       4-ヨート*安息香酸         293.       N-m-トリルフタルアミト*酸       298.       4-ヨート*フェニル酢酸         294.       3-アセトアミノー6-フ*ロモ安息香酸       299.       8-(3-カルホ*キシブ*ロレ*ル)-1,3-ジメチルキサンチン         295.       2-アセトアミト*・-5-フ*ロモ安息香酸       300.       7-フ*ロモキヌレン酸         296.       BZ-HIS-OH       301.       N-ヘ*ンソ*イル -DL-フェニルアラニン			288.	N-p-トシルク*リシン	
256. 4-カルボキシベンゼンスルホンアミド       291. 3-∃-ド安息香酸         257. 5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸       292. 4-∃-ド安息香酸         293. N-m-トリルフタルアミド酸       298. 4-∃-ドフェニル酢酸         294. 3-アセトアミノ-6-ブロモ安息香酸       299. 8-(3-カルボキシプロピル)-1,3-ジメチルネサンチン         295. 2-アセトアミド-5-プロモ安息香酸       300. 7-プロモキヌレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ペンゾイル -DL-フェニルアラニン			289.	4,6-ジクロロインドール-2-カルボン酸	
257.     5-メチル-1-7ェニルセ°ラソ*ール-4-加は*ソ酸     292.     4-3-ト*安息香酸       293.     N-m-トリルフタルアミト*酸     298.     4-3-ト*フェニル酢酸       294.     3-アセトアミノ-6-7*ロモ安息香酸     299.     8-(3-カルボ*キシブ*ロピの)-1,3-ジメチルキサンチン       295.     2-アセトアミト*-5-7*ロモ安息香酸     300.     7-フ*ロモキヌレン酸       296.     BZ-HIS-OH     301.     N-ヘ*ンソ*イル -DL-フェニルアラニン	255.	2-(メチルスルホニル)安息香酸	290.	N-(1-ナフチル)マレアミド酸	
293. N-m-トリルフタルアミト*酸       298. 4-3-ト*フェニル酢酸         294. 3-アセトアミノ-6-フ*ロモ安息香酸       299. 8-(3-カルホ*キンプ*ロピ*ル)-1,3-ジ*メチルキサンチン         295. 2-アセトアミト* -5-フ*ロモ安息香酸       300. 7-フ*ロモキヌレン酸         296. BZ-HIS-OH       301. N-ヘ*ンソ*イル -DL-フェニルアラニン	256.	4-カルホ*キシヘ*ンセ*ンスルホンアミト*	291.	3-3-1*安息香酸	
294.       3-アセトアミノー6-フ*ロモ安息香酸       299.       8-(3-加ォ*キシプ*ロヒ°ル)-1,3-ジメチルキサンチン         295.       2-アセトアミト* -5-フ*ロモ安息香酸       300.       7-フ*ロモキヌレン酸         296.       BZ-HIS-OH       301.       N-ヘ*ンソ*イル -DL-フェニルアラニン	257.	5-メチルー1ーフェニルピラゾールー4ーカルボン酸	292.	4-3-ド安息香酸	
295.     2-アセトアミト* -5-フ*ロモ安息香酸     300.     7-フ*ロモキヌレン酸       296.     BZ-HIS-OH     301.     N-ヘ*ソソ*イル -DL-フェニルアラニン	-		298.	4-3-ドフェニル酢酸	
296. BZ-HIS-OH 301. N-ペンソ゚イル-DL-フェニルアラニン			299.	8-(3-カルホ*キシブ°ロヒ°ル)-1,3-シ*メチルキサンチン	
OOT O S 125 - C TITA	295.	2-アセトアミド-5-ブロモ安息香酸	300.	7-ブロモキヌレン酸	
297.   2-3-ドフェニル酢酸   -	296.	BZ-HIS-OH	301.	N-ベンゾイル -DL-フェニルアラニン	
	297.	2-3-ドフェニル酢酸			4

【0061】 更に特に、ここで、式(II) 【0062】 【化30】 10

20

30

(35)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

の 2 - アミノーチオフェン誘導体を、 表 I I に列挙したカルポン酸の いずれが 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式( I )の新規な化合物が提供される

10

【0063】 また、式(II): 【0064】 【化31】

20

の 2 ー アミノーチオフェン誘導体を、酢酸、安息香酸又はチオフェンー 2 ー カルホン酸以外の、表IIに列学したカルホン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

[0065]

また、式([[):

[0066]

【化32】

30

の 2 - アミノーチオフェン誘導体を、 表 I I のカルボン酸のいずれ か 1 種と反応させることを含む 方法によって得ることができる、式( I )の新規な化合物が提供される。

[0067]

また、式([[]):

[0068]

【化33】

40

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。 【0069】

(36)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

また、式(II):

[0070] [化34]

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表「Iのカルポン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

[0071]

また、式(II):

[0072]

【化35】

20

の 2 - アミノーチオフェン誘導体を、 表 [ I のカルホン酸のいずれか 1 種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式 ( I ) の新規な化合物が提供される。

[0073]

また、式(II):

[0074]

【化36】

30

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルポン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

[0075]

また、式( [ [ ] ):

[0076]

[化37]

40

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルボン酸のいずれか1種と反応させることを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。 【0077】

(37)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

また、式(II):

[0078]

[化38]

の2-アミノーチオフェン誘導体を、表IIのカルホン酸のいずれが1種と反応させるこ 10 とを含む方法によって得ることができる、式(I)の新規な化合物が提供される。

[0079]

前記のように、本発明の別の目的は、式(I)の3-アミノカルホニルー2-カルホキサミドーチオフェン誘導体の製造方法である。

[0080]

式( I )の化合物及ひその塩は、例えば、式( I I ):

[0081]

[化39]

20

の化合物を、式(III)

 $R_3 - COX \qquad (III)$ 

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び $R_3$  は、前記定義された通りであり、そしてXは、ヒドロキシ基又は適切な離脱基である)

の化合物と反応させること、および所望により、式(I)の2-アミノカルポニルー3-カルポキサミドーチオフェン誘導体を式(I)の別のこのような誘導体に及び/又はそれ 30 らの塩に転化することを含む方法によって得ることができる。

[0082]

式(III)の化合物内の特別の離脱基Xの例は、八口ゲン原子である。

[0083]

好ましくは、Xはヒドロキシ、塩素又は臭素である。

[0084]

上記の方法に従って製造された式(I)の化合物が、異性体の混合物として得られる場合、一般的技術に従って実施される式(I)の単独異性体へのそれらの分離は、なお本発明の範囲内である。

[0085]

40

同様に、当該技術分野で既知の手順に従った、それらの対応する塩の遊離化合物(I)への転化は、なお本発明の範囲内である。

[0086]

上記の方法は、既知の方法に従って実施することができる類似方法である。

[0087]

式(II)の化合物と式(III)(式中、Xはヒドロキシである)のカルボン酸との間の反応は、例えば、カルボジイミド、即ち、1、3ージシクロヘキシルカルボジイミド、1・3ージイソプロピルカルボジイミド、1ー(3ージメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、Nーシクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルボリスチレン又はN-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチルボリスチレンのよう

20

40

(38)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

なカップリング剤の存在下で、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラとドロフラン、ジエチルエーテル、1.4ージオキサン、アセトニトリル、トルエンヌはN、Nージメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で、適切な時間、即ち、約30分から約96時間、実施することができる。該反応は、任意に、適切な触媒、例えば4ージメチルアミノビリジンの存在下で又はNーヒドロキシベンゲトリアゲールのような別のカップリング剤の存在下で実施される。

[0088]

式(II)の化合物と式(III)の化合物との間の反応は、また、例えば、混合無水物方法により、トリエチルアミン、N、Nージイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、例えば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、1、4ージオキサン又はN、Nージメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-30℃から室温までの範囲内の温度で、クロロギ酸エチル、イソプチル又はイソプロピルのようなクロロギ酸アルキルを使用することにより実施することができる。

[0089]

式(II)の化合物と式(III)(式中、Xは適切な離脱基である)のカルホン酸誘導体との間の反応は、トリエチルアミン、N、Nージイソプロピルエチルアミン又はピリジンのような第三級塩基の存在下で、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラとドロフラン、アセトニトリル又はN、Nージメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で、約-10℃から還流までの範囲内の温度で実施することができる。 【0090】

また、式(I)の化合物の、式(I)の他の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施することができる。

[0091]

ー例として、アルキルチオ基又はアリールチオ基を、プクロロメタン又はクロロホルムのような適切な溶媒中で、約−5℃と室温との間で変化する温度で、例えば、m−クロロ過安息香酸との反応により、対応するアルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基に転化することができる。

[0092]

式(I)の化合物の任意の塩化又はその塩の遊離化合物への転化並びに単一異性体への異 30 性体の混合物の分離は、全て、一般的な方法により実施することができる。

[0098]

本発明の方法目的に従った式(II)及び(III)の化合物は、既知の化合物であるか又は既知の方法に従って得ることができる。

[0094]

例えば、式(II)(式中、R 1 及びR 2 は前記定義された通りである)の化合物は、式(IV):

[0095]

【化40】

の化合物がら、テトラヒドロフラン、シクロロメタンのような適切な溶媒中で、 - 1 0℃ と還流との間で変化する温度で、約 1 時間~約 2 4 時間の範囲内の時間、有機酸又は無機 酸、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸で処理することにより得ることができる。

[0096]

次に、式(IV)の化合物は、式(V)(式中、Ri及びR2は前記定義された通りであ

(39)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

り、又は、塩素、メトキシ又はエトキシである):

[0097]

【化41】

の対応するカルボキシル誘導体を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような適切な溶媒中で、アンモニアで処理することによって得ることができる。また、式(V)の化合物への任意の転化は、既知の方法に従って実施することができる。

[0098]

式(V)の化合物は、対応するアミノ誘導体(VI)(式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は前記定義された通りであり、Wはメトキシマはエトキシである):

[0099]

【化42】

を、ジオキサン、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような適切な溶媒中で、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのようなプロトン捕獲剤の存在下で、0 Cから 還流までの範囲内の温度で、ジーセープチルジカルホナートで処理することによって得る ことができる。

[0100]

式(VI)の化合物は、市販されている化合物であるか又は例えば、Chem. Ber. 30、1966年、第99巻、第94頁及びJ. Med. Chem.、1981年、第24巻、第878頁に記載されているような、既知の方法論に従って、市販の前駆体から製造することができる。

[0101]

式中、Xが前記定義された通りの離脱基である式(III)の化合物は、一般的な技術に従って、式中、Xがヒドロキシである式(III)の対応するカルホン酸がら得ることができる。

[0102]

本発明の方法目的に従って式(I)の化合物を製造するとき、望まなり副反応を起ごし得る、出発物質又はその中間体の両方の中の任意の官能基を、一般的な技術に従って適切に 保護することが必要である。

[0108]

同様に、これらの後者の遊離脱保護化合物への転化を、既知の手順に従って行うことがで きる。

[0104]

本発明の式(I)の化合物を、当該技術分野で広く知られているコンピナトリアルケミストリー技術に従って、式(II)の化合物と式(III)の化合物との間の前記の縮合反応を、連続方式で実施することによって製造した。

[0105]

一例として、本発明の化合物は、Ri及ひR2か、例えば、表Iに記載したように前記定 50

(40)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

袋された通りである式(II)のアミノ誘導体のそれぞれを、Ra が前記定義された通りである、表IIによる式(III)のカルホン酸のそれぞれ又はXが離脱基であるそれらの誘導体と反応させることによって製造することができる。

[0106]

従って、本発明の別の目的物は、2種又は3種以上の、式(Ⅰ):

[0107]

【化43】

10

[式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は、お互りから独立に、水素、人口ゲン又は場合によって置換された、アリール、直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub> ~C<sub>8</sub> アルキル若しくはアリールC<sub>1</sub> ~C<sub>8</sub> アルキルおり選択された基であるか、又は、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は、それらが結合されているチオフェン結合と一緒になって、一(CH<sub>2</sub>) $_m$  一(NR<sub>4</sub>) $_n$  一(CH<sub>2</sub>) $_p$  一基(式中、M及びPは、それぞれ独立に、1 から3 の整数であり、nは0 又は1 であり、そして  $_m$  十 Pは3 から5 の整数であり、R<sub>4</sub> は、水素又は場合によって置換された直鎖若しくは分枝鎖C<sub>1</sub> ~C<sub>8</sub> アルキル基である)を形成し、

20

R3は、場合によって更に置換された、

i ) 直鎖又は分枝鎖の C <sub>1</sub> ~ C <sub>8</sub> アルキル、 C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> アルケニル、 C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキニル又は C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキルカルホニル、

ii) アリール、

ししし) 3 から7 員の炭素環、

i ∨) 窒素、酸素及び硫黄から選択された 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から7員の複素環

から選択された基である]

30

の3-アミノカルホニルー2-カルホキサミドーチオフェン誘導体又はその薬学的に許容 される塩のライプラリーである。

[0108]

#### 薬 理 学

式(I)の化合物は、cdk/サイクリン阻害薬として活性であり、それで、腫 細胞の無調節増殖を制限するために有用であり、それで、例えば、癌、例えば乳癌、肺癌、癌、結腸癌、卵巢及び子宮内膜腫 、肉腫、例えば軟組織及び骨肉腫並びに例えば白血病のような血液癌のような、種々の腫 の措置における治療で有用である。

[0109]

更に、式(I)の化合物は、また、乾 、アテローム硬化症に付随する血管平滑細胞増殖 40 並びに手術後狭窄症及び再狭窄症のような他の細胞増殖異常症の治療に於いて並びにアル ツハイマー病の治療に於いて有用である。

[0110]

推定プロティンキナーゼ阻害薬の阻害活性及び選択された化合物の効能を、マルチスクリーン(MultiScreen)-PH96ウエルプレート(ミリポア(MilliPore))(ここでは、ホスホセルロース 紙を各ウエルの底に置き、洗浄/ 過工程の後で、正に帯電した基質の結合を可能にする)の使用に基づくアッセイの方法により決定した。

#### [0111]

放射能標識したホスファート単位が、セリン/トレオニンキナーセによって、フィルター 50

(41)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

結合したビストンに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

[0112]

cdk2/サイクリンA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応:  $100 \mu$  Lの緩衝液(トリスHCI 10 m M P H 7. 5、M  $^3$  C I  $^2$  10 m M、7. 5 m M D T T)の最終体積中の、1. 5  $\mu$  M とストンH1基質、25  $\mu$  M A T P (0. 2  $\mu$  C i P  $^3$   $^3$   $^3$   $^3$   $^4$  C A T P )、30 n  $^3$  の パキュロウイルス共発現した C d k 2  $\mu$  サイクリン A、10  $\mu$  M 阻 害 薬 を、96  $\mu$  で 形 底 ウエルプレート の各 ウエル に 添加した。37  $\mu$  で  $^3$  10  $\mu$  間 インキュペーション し た 後、20  $\mu$  L の E D T A 120 m M に よって 反応を停止すせた。

[0118]

捕獲:100μ L を、各ウエル からマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、150μ L / ウエル PBS C ω<sup>+ +</sup> / M 3 <sup>+ +</sup> 無しで3回洗浄し、せしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

[0114]

検出:フィルターを87℃で乾燥させ、次いで100μL/ウエル シンチラント(Scintillant)を添加し、<sup>33</sup>P標識化ヒストンH1を、トップーカウント(To P-Count)装置内での放射能カウントにより検出した。

[0115]

結果:データを解析し、酵素の全活性(=100%)に対する阻害%として表した。

[0116]

≥50%の阻害を示す全ての化合物を、効力(IC50)及びKi計算による阻害薬の動的プロフィールを研究し、定義するために、更に解析した。

[0117]

I C 5 0 決定:使用したプロトコルは、上記のものと同じであり、阻害薬を、 0 . 0 0 4 5 から 1 0 μ M の範囲内の異なった濃度で試験した。実験データを、コンピュータプログラム「グラフパド・プリズム(G ケ α P k P α d P r i z m )」により、 4 パラメーター論理式:

ソニホトム+(トップーホトム)/(1+10^((1091C50-×)\* 勾配)) (式中、×は阻害薬濃度の対数であり、ソは応答である:ソはホトムで出発し、8字形で トップの方に進む)

を使用して解析した。

. [0118]

[0119]

実験データを、K(決定用のコンピュータプログラム「シグマプロット(Si9maPl 40ot)」により、ランダムニ反応削系式(random bireactant SYS tem e9uation):

[0120]

【数1】

10

20

30

30

40

50

(42)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

Vmax (A) (B) aKAKB

1+ (A) + (B) + (A) (B)
KA KB aKAKB

(式中、A=ATP及びB=ビストンH1) を使用して解析した。

[0121]

更に、選択された化合物を、細胞サイクル(cdk2/サイクリンE、cdk1/サイクリンB1、cdk4/サイクリンD1)に厳密に関連するセリン/トレオニンキナーゼのパネル上でキャラクタリゼーションし、またMAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、Cdc7/dbf4及びオーロラー2上での特異性についてもキャラクタリゼーションした。

[0122]

cdk 2/サイクリンE活性の阻害アッセイ

[0123]

期 獲:100μ L を、各ウエル からマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次 い で、プレートを、150μ L / ウエル PBS C α \* \* / M 9 \* \* 無しで 3 回洗浄し、 そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

[0124]

検出:フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100 u L / ウエル シンチラントを添加し、<sup>3 3</sup> P 標識化とストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

[0125]

cdk1/サイクリンB1活性の阻害アッセイ

[0126]

相獲:100 μ L を、各ウエル がらマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次 1 で、プレートを、150 μ L ノウエル PBS C a + + / M 3 + + 無しで3回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

[0127]

検出:フィルターを87℃で乾燥させ、次りで100μ L / ウエル シンチラントを添加 し、<sup>83</sup> P 標識化ヒストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検

(43)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

出した。

[0128]

c d k 4 / サイクリン D 1 活性の阻害アッセイ

10

[0129]

捕獲: 6 0 μ L を、各ウエル からマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次 1 で、プレートを、 1 5 0 μ L / ウエル PBS C α<sup>+</sup> + / M 3 <sup>+</sup> # し で 3 回洗浄し、 せしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

[0130]

検出:フィルターを87℃で乾燥させ、次いで100 u L / ウエル シンチラントを添加し、<sup>33</sup> P 標識化R b フラグメントを、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

20

[0131]

MAPK活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応:  $100 \mu$ Lの緩衝液(トリスHCI 10 mM PH7. 5、M9CI  $_2$  10 mM、7. 5 mM DTT+0. 1 m9/mL B8A)の最終体積中の、 $10 \mu$ M MBP(シグマ井M-1891)基質、 $25 \mu$ M ATP(0.  $2 \mu$ Ci P $^{33} \gamma$  -ATP)、25 n9の細菌的に発現したG8T-MAPK(アップステート・パイオテクノロデー(UPState Biotechnology)井14-173)、適切な濃度の阻害薬を、96U字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37℃で15分間インキュペーションした後、 $20 \mu$ LのEDTA120mMによって反応を停止させた。【0132】

30

埔穣:  $100 \mu$  L を、各ウエルからマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次いで、プレートを、 $150 \mu$  L / ウエル PB8 / C  $\alpha$  + / M  $^{9}$  + / 無して  $^{8}$  回洗浄し、 せしてマルチスクリーン 過システムにより 過した。

[0133]

検出:フィルターを37℃で乾燥させ、次いで100μ L / ウエル シンチラントを添加し、<sup>33</sup> P 標識化MBPを、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した

[0184]

PKA活性の阻害アッセイ

40

[0135]

期積: 1 0 0 μ L を、各ウエル からマルチスクリーンプレート に移して、基質をホスホセルロースフィルターに結合させた。次 1 で、プレートを、 1 5 0 μ L ノウエル PBS C α + + ノM γ + + 無しで 3 回洗浄し、そしてマルチスクリーン 過システムにより 過

20

(44)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

した.

[0136]

検出:フィルターを87℃で乾燥させ、次いで100μ L / ウエル シンチラントを添加し、<sup>33</sup> P 標識化ヒストンH1を、トップーカウント装置内での放射能カウントにより検出した。

[0137]

EGFR活性の阻害アッセイ

キナーセ反応:  $100 \mu$ Lの緩衝液( $^{\ }$   $^{\$ 

[0188]

期預: $100 \mu$  L を、各ウエルからストレプトアピジン-フラッシュプレート(Sthe P t  $\alpha$  V i d i n - F l  $\alpha$  S  $\alpha$  P l  $\alpha$  t e) に移して、ピオチニル化基質をプレートに結合させた。次いで、プレートを、 $150 \mu$  L  $\lambda$  クエル PBS C  $\alpha$  +  $\lambda$  M  $\beta$  +  $\lambda$  無し で  $\lambda$  回洗浄した。

[0139]

検出:トップーカウント装置内での放射能カウント。

[0140]

IGF1-R活性の阻害アッセイ

IGF1-R活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

[0141]

[0142]

結果:実験データを、プログラム・グラフバド・プリズムで解析した。

[0148]

更に、推定プロテインキナーゼ阻害薬の阻害活性及び選択された化合物の効能を、SPA(シンチレーション近接アッセイ)96ウエルプレートアッセイの使用に基づくアッセイの方法により決定した。このアッセイは、ヒストンのホスホリル化部位から誘導されるピオチニル化ペプチドを捕獲するための、ストレプトアビジン被覆SPAピーズの能力を基

たしている。 【0144】

放射能標識したホスファート単位が、セリン/トレオニンキナーゼによって、ピオチニル化とストンペプチドに転移されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

[0145]

50

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

cdk5/P25活性の阻害アッセイ

こd k 5 / P 2 5 活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

[0146]

キナーゼ反応: 100 μ L の緩衝液(ヘベス 20 m M P H 7.5、M P C I 2 15 m M、1 m M D T T)の最終体稿中の、1.0 μ M ピオチニル化ヒストンペプチド基質、0.25 u C i P 3 9 - A T P、4 n M c d k 5 / P 25 錯体、0 - 100 μ M 阻 客葉を、96 U 字形底ウエルプレートの各ウエルに添加した。37 でで 20 分間インキュペーションした後、0.1%のトリトン X - 100、50 u M A T P 及び 5 m M E D T A を含有するリン酸塩緩衝食塩水中の500 u 9 8 P A ピーズの添加によって反応を停止した。このピーズを沈降させ、3 P 標識化ペプチド中に含まれる放射能を、トップ 10・カウントシンチレーションカウンターで検出した。

[0147]

結果:テータを解析し、式:

100X(1-(未知-Bk & d)/(酵素対照-Bk & d))

を使用して、阻害%として表した。

[0148]

IC50値は、4パラメーター論理式:

Y=100/[1+10^((LofEC50-X)\*勾配)]

の変化を使用して計算した。

ここで、X=Iof(uM)及びY=阻害%。

[0149]

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイ

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

[0150]

ピオチン-MCM2基質を、  $\gamma^{33}$  -ATPで追跡されたATPの存在下で、Cdc7/Dbf4錯体によってリン酸転移させる。次いで、リン酸化ピオチン-MCM2基質を、ストレプトアピジン被覆8PAピーズにより捕獲し、リン酸化の程度をBカウントによって評価する。

[0151]

Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って、96ウエルプレー 80ート内で実施した。

[0152]

プレートの各ウエルに、下記のもの:

- -10 LLの基質(ピオチニル化MCM2、6 LM 最終濃度)
- 10 LLの酵素 (Cdc7/Dbf4、12.5nM 最終濃度)
- 1 0 μ L の試験化合物(用量 応答曲線を作るための n M から μ M 範囲内の 1 2 種の増加する濃度)

を添加し、次りで

-10 LLの、冷ATP(10 LM 最終濃度)及び放射能ATP(冷ATPに対して1 /2500モル比)の混合物を使用して反応を開始し、この反応を37℃で起こさせた。 40 【0158】

基質、酵素及びATPは、15mM M9Cl2、2mM DTT、8 $\mu$ M NaVO $_8$ 、2mM グリセロリン酸及び0.2m9/mL BSAを含有する、50mMへペスPH7、9中に希釈した。試験化合物のための溶媒中には、10%DM8Oも含有されていた。

[0154]

20分間インキュペーションした後、各ウエルに、50mM EDTA、1mM冷ATP、0.1%トリトンX100及び10m多/mLストレプトアピジン被覆8PAピーズを含有するPB8 PH7.4の100ulを添加することによって、反応を停止させた。 【0155】

50

20

30

JP 2004 501146 A 2004.1.15

室温で15分間インキュペーションして、ピオチニル化MCM2-ストレプトアピジン8 PAピーズ相互作用を起こさせた後、パッカード・セル・ハーペスター(Packard Cell Harvester)(フィルターメイト(Filtermate))を使 用して、ピーズを96ウエルフィルタープレート(ユニフィルター(Unifilter )(登録商標)GF/B(商標))内に補獲し、蒸留水で洗浄し、次りでトップ・カウント(パッカード)を使用してカウントした。

[0156]

カウントはプランクを差し引き、次いで、非線形回帰解析(シグマ・プロット)を使用して、実験データ(各点三重で)をIC50決定のために解析した。

[0157]

オーロラー2活性の阻害アッセイ

選択された化合物の阻害活性及び効能を、96ウエルプレート内で操作する、ストレプトアピジン・シンチレーション近接アッセイピーズ(アメルシャムファーマシア・パイオテク(amershampharmacia biotech))の使用に基づくアッセイの方法により決定した。反応の終わりに、ピオチニル化ペプチド基質をピーズで期獲し、続いてCSCI。を使用して層形成させた。

[0158]

放射能標識したホスファート単位が、キナーゼによって、ピーズ結合したペプチドに転移 されたとき、発光した光をシンチレーションカウンターで測定した。

[0159]

オーロラー2活性の阻害アッセイを、下記のプロトコルに従って96ウエルプレート内で実施した。

[0160]

[0161]

層形成:100μLのCSCI<sub>2</sub> 7. 5Mを各ウエルに添加し、1時間放置し、その後、放射能をトップーカウント装置でカウントした。

[0162]

結果:データを解析し、酵素の全活性(=100%)に対する阻害%として表した。

[0163]

≥60%の阻害を示す全ての化合物を、更に、IC50計算による阻害剤の効能を研究するために解析した。

[0164]

使用したプロトコルは、阻害薬の逐次希釈を使用した以外は、前記と同じものであった。 40 実験データを、下記の式:

[0165]

【数2】

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log[I])}}$$

を使用する非線形回帰により適合させた。

[0166]

上記式に於いて、~」は基線速度であり、~は観察された反応速度であり、~。は阻害薬 !

50

(47)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

の不存在下での速度であり、[1]は阻害薬濃度である。

[0167]

乳動物、例えば、ヒトに投業するために適している、本発明の式(I)の化合物は、通常の経路並びに患者の年齢、体重、状態及び投業経路に依存する用量レベルにより投業することができる。

[0168]

例えば、式(I)の化合物の経口投業のために採用される適切な用量は、毎日1から5回の、用量当たり約10から約500m分の範囲であってよい。

[0169]

本発明の化合物は、種々の削形で、例えば、経口的に、錠削、カプセル削、糖衣錠、フィ 10 ルムコーティング錠、液体溶液及び懸濁液の形で、直腸的に坐削の形で、非経口的に、例えば筋肉内に又は静脈内及び/若しくは鞘内及び/若しくは髄腔内注射又は注入により投業することができる。

[0170]

更に、本発明の化合物は、単一葉剤として又はその代わりに、放射線治療又は細胞増殖抑制若しくは細胞毒性薬剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝 坑薬剤、ホルモン剤、免疫薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害薬(例えば、COX-2阻害薬)、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害薬、テロメラーゼ阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、抗成長因子受容体薬剤、抗HER薬剤、抗EGFR薬剤、抗血管形成薬剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬、アのS- アの f 信号トランスゲクション経路阻害薬、細胞周期阻害薬、他のこん k S阻害薬、チュープリン結合剤、トポイソメラーゼ I 型阻害薬・トポイソメラーゼ I 型阻害薬等々と組み合わせた化学療法のような既知の抗癌治療と併用して投薬することができる。

[0171]

一例として、本発明の配合物は、任意にせれらのリポソーム配合物内の、例えば、タキサン、タキサン誘導体、カプセル化タキサン、CPT-11、カンプトテシン誘導体、アントラサイクリングリコシド、例えば、ドキソルピシン、イダルピシン、エビルピシン、エトポシド、ナベルピン(navelbine)、ピンプラスチン、カルポプラチン、シスプラチン、エストラムスチン、セレコキシブ(celecoxib)、スゲン(8ugen)8U-5416、スゲン8U-6668、ヘルセプチン(HercePtin)等々のような1種以上の化学療法剤と併用して投薬することができる。

[0172]

固定用量として配合する場合、このような併用製品では、上記の用量範囲内の本発明の化合物及び認可された用量範囲内の他の薬学的活性剤が使用される。

[0178]

式(I)の化合物は、併用製剤が不適切であるとき、既知の抗癌剤と逐次的に投業することができる。

[0174]

本発明には、また、業学的に許容される賦形剤(これは担体又は希釈剤であってより)と 共に、式(I)の化合物又はそれちの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が含まれる 40

[0175]

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、通常、下記の一般的方法によって製剤され、薬学的に適した剤形で投薬される。

[0176]

例えば、固体経口剤形には、活性化合物と共に、希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプン: 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム及び/又はポリエチレングリコール: 結合剤、例えば、デンプン、アラピアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリピニルビ

(48)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

ロリドン: 分解剤、例えば、デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩又はデンプングリコール酸ナトリウム: 飽和剤: 色素: 甘味剤: レシチン、ポリソルペート、ラウリル硫酸塩のような湿潤剤並びに一般的に、薬物配合物で使用されて非毒性で薬物的に不活性の物質が含有されていてよい。 該薬物製剤は、例えば、退合、 粒化、錠剤化、糖コーティング又はフィルムコーティング方法の手段により、既知の方法で製造することができる。

[0177]

経口投業のための液体分散剤は、例えば、シロップ剤、エマルジョン剤及び懸濁剤であってよい。

[0178]

シロップ削には、担体として、例えば、サッカロース又はグリセリン及び/若しくはマン ニトール及び/若しくはソルピトールを含むサッカロースが含有されていてよい。

[0179]

懸濁剤及びエマルジョン剤には、担体として、例えば、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリピニルアルコールが含有されていてよい。

[0180]

筋肉内注射のための懸濁剤又は水剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される担体、例えば、滅菌水、オリープ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール及び所望により適切な量のリドカイン塩酸塩が含有されていてよい。静脈内注射又は注入のための水剤には、担体として、例えば、滅菌水が含有されていてよく又は好ましくは、これらは滅菌水性等張食塩溶液の形であってよく又はこれらには担体としてプロピレングリコールが含有されていてよい。

[0181]

坐剤には、活性化合物と共に、薬物的に許容される担体、例えば、ココア脂、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステル界面活性剤又はレシチンが含有されていてよい。

[0182]

下記の実施例は、本発明を例示するが、これを限定しなり。

[0183]

実施例1

N - [ 8- カルパモイルー 4 、 5 、 6 、 7- テトラヒドロペング [ 6 ] チエンー 2- イル ] フェニルアセトアミド(化合物 1 )の製造

プクロロメタン(2 m L ) / ジメチルホルムアミド(0.5 m L )中の、市販の2-アミノー3-カルパモイルー4.5.6.7-テトラヒドロペンゲ [ b ] チオフェン(5 m 分、0.026ミリモル)、フェニル酢酸(7 m 分、0.05ミリモル)、Nーヒドロキシペンゲトリアゲール(8.5 m 分、0.065ミリモル)及ひNーシクロヘキシルカルボジイミドーN ーメチルボリスチレン(約1.5ミリモル/分樹脂を含有、50 m 分)の混合物を、20℃で170時間 した。その後、ヒドロキシペンゲトリアゲール及び過剰の酸を捕捉するために、トリスー(2-アミノエチル)アミンボリスチレン(約4ミリモル/分樹脂を含有、40 m 分)を添加し、 を更に24時間維持した。

[0184]

樹脂を 過し、ジクロロメタンで洗浄し、せして得られた溶液を蒸発させて、15m9の粗製物質を得た。この反応混合物を、下記の条件を使用して分取高速液体クロマトグラフィーにより精製した。

[0185]

【表3】

20

30

(49)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

溶離液A:

トリフルオロ酢酸の水溶液(0.01%v/v)

溶離液B:

アセトニトリル

勾配:

時間(分)	%A	<b>%B</b>
0 (注入)	90	10
8	10	90
10 (終了)	10	90

10

流量: 20mL/分

カラム: ウォーターズ・シンメトリー (Waters Symmetry) (商標) C18 19×50mm

検出器:質量分析計、電子スプレーイオン化、正モード

質量分析計によって引き金を引かれた液体人ンドラーは、標題化合物を含有する画分を自動的に集めた。溶媒を蒸発させた後、3.4m3のN-[3-カルバモイル-4.5.6.7-テトラヒドロベンツ[6]チエン-2-イル]フェニルアセトアミド(無色固体、

[0186]

同様にして、表 I に報告したような、式(II)の 3 - アミノーチオフェン誘導体(これ 20 らのそれぞれは、市販のカルボン酸エステルから容易に得ることができる)を、表 I I に報告したような、式(I I I I )の市販のカルボン酸と反応させることによって、式(I )のN-[3-カルパモイル-4.5-置換-チエン-2-イル] アミドのライプラリーを製造した。

[0187]

このライプラリーの代表的化合物を、表「IIに報告する。

[0188]

【表4】

(50)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

# 表 III: 代表的ライブラリー化合物

2 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]アセトアミト* 239 3 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]フ*ロヒ*オンアミト* 253 4 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]フ*ロヒ*オンアミト* 263 5 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シアノアセトアミト* 267 6 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シアノアセトアミト* 265 7 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソフ*チルアミト* 267 8 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ス,3-シ*メチルアクリル香食アミト* 279 9 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ス-クレフ*ケンチャアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N, N-シ*メチルアクリンアミド* 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ス-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミク*ソ*ール-4-カル本*キサミト* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカル本*キサミド* 291 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]リンクロヘ*ンタンカル本*キサミド* 290 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]リンクロへ*ンタンカル本*キサミド* 290 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 290 17 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 290 17 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 290 201 201 201 201 201 201 201 201 201 20	
4 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ブ*チン酸アミト* 5 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シアノアセトアミト* 6 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シアノアセトアミト* 267 7 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソフ*チルアミト* 267 8 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソフ*チルアクリル酸アミト* 279 9 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ケトフ*チルアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N,N-シ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]と*ロールー2-カルホ*キサミト* 290 14 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタシカルホ*キサミド 291 15 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]リンクロへ*ンタシカルホ*キサミド 290 15 N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]リーシアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 296	
<ul> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]シアノアセトアミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]シクロフ*ロハ*ンカは*キサミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]イソフ*チルアミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]3,3ーシ*メチルアクリル酸アミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]2ーケトフ*チルアミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]N, Nーシ*メチルク*リシンアミド</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]3ークロロフ*ロヒ*オンアミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ミタ*ソ*ールー4ーカルホ*キサミド</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]と*ロールー2ーカルホ*キサミド</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]シクロヘ*ソタンカルホ*キサミド</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ンカルホ*キサミド*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ンカルホ*キサミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ンカルホ*キサミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ンカルホ*キサミト*</li> <li>N-[3-カルハ*モイルー4,5,6,7ーテトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェンー2ーイル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ンク・カルホ*キサミト*</li> </ul>	
6 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロフ*ロハ*ンカは*キサミト* 265 7 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソフ*チルアミト* 267 8 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3,3-ジ*メチルアクリル種食アミト* 279 9 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ケトフ*チルアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N, N-ジ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カルホ*キサミド* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]と*ロール-2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド* 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 296	
7 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソフ*チルアミト* 267 8 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3,3-シ*メチルアクリル西食アミト* 279 9 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ケトフ*チルアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N, N-ジ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1ペラケッケ*ルー4ーカルホ*キサミド* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]と*ロールー2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド* 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1ーシアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
8 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3,3-シ*メチルアクルででアミト* 279 9 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ケトフ*チルアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N,N-シ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カルホ*キサミド* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]と*ロール-2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド* 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 296	
9 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]2-ケトフ*チルアミト* 281 10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N,N-シ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カル本*キサミド* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]と*ロール-2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド* 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 296	
10 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N,N-シ*メチルク*リシンアミド 282 11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カルホ*キサミド 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ*ロール-2-カルホ*キサミド 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	10
11 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-クロロフ*ロヒ*オンアミト* 287 12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カルホ*キサミド* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ*ロール-2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド* 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
12 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イミタ*ソ*ール-4-カルホ*キサミト* 291 13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ*ロール-2-カルホ*キサミト* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ*ンタンカルホ*キサミド 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ*ロハ*ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
13 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ°ロール-2-カルホ*キサミド* 290 14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ°ンタンカルホ*キサミド 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ°ロハ°ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
14 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]シクロヘ°ンタンカル本*キサミド 293 15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ°ロハ°ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
15 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-シアノシクロフ°ロハ°ン 290 カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
カルホ*キサミト* 16 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]N-アセチルク*リシンアミト* 296	
	90
17 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ°ロール-3-カルホ*キサミト* 290	20
18 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヘ*ンス*アミト* 301	
19 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]4-ヒ°ラソ*ールカルホ*キサミト* 291	
20 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]ヒ°コリン酸アミト* 302	
21 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ソソ*[b]チェソ-2-イル]ニコチン酸アミト* 302	
22 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]イソニコチン酸アミト* 302	
23 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェソ-2-イル]2-ヒ°ラシ゛ンカルホ*キサミト* 303	
24 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-メチルと*ロール-2-カルホ*サミト* 304	
25 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-メチル-2-フロン酸アミト* 305	
26 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]5-メチルイソキサソ*ール-4- 306 カルホ*キサミト*	30
27 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]3-メチルイソキサソ*-ル-4- 306 カルホ*キサミト*	
28 N-[3-カルハ・モイル-4,5,6,7-テトラヒト・ロヘ・ンソ・[b]チェンー2-イル]チオフェンー2-カルホ・キサミト・ 307	
29 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]チオフェン-3-カルホ*キサミト* 307	
30 N-[3-カルハ・モイル-4,5,6,7-テトラヒト・ロヘ・ンソ・[b]チェン-2-イル]dl-ヒ。ロク・ルタミン酸アミト 308	
31 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]1-(アミノカルホ*ニル)-1- 308 シクロフ。ロハ。ンカルホ*キサミト*	
32 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]o-トルイルを使アミト* 315	4.0
33 N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]5-メチルイソキサソ*ール-3- 306 カルホ*キサミト*	40

34	N-{3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]m-トルイル酸アミト*	315
35	N-[3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-アミノピラゾールー4-	306
	<u>カル**キサミト*</u>	
36	N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]p-トルイル酸アミト*	315
37	N-[3-カルハ*モイル-4,5,6,7-テトラヒト*ロヘ*ンソ*[b]チェン-2-イル]サリチル酸アミト*	317
38	N-{3-カルバモイル-4,5,6,7-テトラヒト゚ロベンゾ[b]チエン-2-イル]3-ヒドロキシベンズアミド	317
39	N-[3-カルハ`モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]シクロへ°ンチルアセトアミト*	295
40	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]4-ヒドロキシベンズアミド	305
41	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]5-ノル本*ルネン-2-カルホ*キサミト*	305
42	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]2-フルオロヘ*ンス*アミト*	307
43	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]2-イミタ*ソ*リト*ソ-4-カルホ*キサミト*	297
44	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル]3-フルオロベンズアミド	307
45	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]N' -アセチル-dl-アラニンアミト*	298
46	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]4-フルオロベンズアミド	307
47	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]3-ウレイドプロピオンアミド	299
48	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]チオフェン-2-アセトアミト*	309
49	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]チオフェン-3-アセトアミト*	309
50	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]3-シクロへ°ンチルフ°ロヒ°オンアミト*	309
51	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]シクロヘフ°タンカルホ*キサミト*	309
52	N-[3-カルハ゛モイル-5-イソフ゜ロヒ゜ルーチェン-2-イル]2,2-シ゛メチルヘキサン酸アミト゛	311
53	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル] α-(イソフ°ロヒ°リテ*ソアミノオキシ)フ°ロヒ°	312
	オンアミト・	
54	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]N,N-ジメチルスクシンアミド酸アミド	312
55	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]ウロカニン酸アミト*	305
56	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]フェニルプロピオル酸アミド	313
57	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]2-メチルピラジン-5-カルボキサミド	305
58	N-[3-カルパモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]3-シアノベンズアミド	314
59	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]4-シアノベンズアミド	314
60	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]N-メチル-1-プロリン一水和物	296
61	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]桂皮酸アミド	315
62	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]3-(3-ピリジル)アクリル酸アミド	316
63	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]3,5-シ*メチルイソキサソ*-ル-4-カルホ*キサミト*	308
64	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]3-(4-ヒ°リシ*ル)アクリル酸アミト*	316
65	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]2,3-シ*メチルヘ*ンス*アミト*	317
66	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]2,4-ジメチルベンズアミド	317
67	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]2,5-シ*メチルヘ*ンス*アミト*	317
68	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチェン-2-イル]2,6-ジメチルベンズアミド	317
69	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]3,4-ジメチルベンズアミド	317
70	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]3,5-シ*メチルヘ*ソス*アミト*	317

20

30

71	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル]2-フェニルプロピオンアミド	317	
72	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチェン-2-イル]3-フュニルプロピオンアミド	317	
73	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]N-カルハ*ミル-dl-α-アミノ-n-フ*チルアミド	313	
74	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チエソ-2-イル]o-トリルアセトアミト*	317	
75	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ルーチエン-2-イル]血-トリルアセトアミト*	317	
76	N-[3-カルハ*モイル-5-イソフ°ロヒ°ル-チェン-2-イル]p-トリルアセトアミト*	317	
77	N-[3-カルバモイル-5-イソプロピルーチエン-2-イル]3-ピリジンプロピオンアミド	318	
78	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チェン-2-イル]o-アニス酸タミド	353	10
79	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-メチルサリチル西食アミト*	353	10
80	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]4-メチルサリチル西袋アミト*	353	
81	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]5-メチルサリチル香餃アミト*	353	
82	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]3-メトキシヘ*ンス*アミト*	353	
83	N-[3-カ&バモイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド	353	
84	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チェン-2-イル]p-アニス酸アミド	353	
85	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]フェノキシアセトアミト*	353	
86	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]2-ヒト*ロキシフェニルアセトアミト*	353	
87	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-ヒト*ロキシフェニルアセトアミト*	353	
88	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]4-ヒト*ロキシフェニルアセトアミト*	353	20
89	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]dl-マンテ*ル酸アミト*	353	
90	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-ヒドロキシ-o-トルイル酸アミド	353	
91	N-[3-カルハ そイル-5-フェニルーチェン-2-イル] $\alpha$ -フルオロフェニルアセトアミト*	355	
92	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]2-フルオロフェニルアセトアミト*	355	
93	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-フルオロフェニルアセトアミト*	355	,
94	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]4-フルオロフェニルアセトアミト*	355	
95	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]3-(2-チェニル)アクリル酸アミト*	355	
96	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]3-(3-チェニル)アクリル百役アミト*	355	
97	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-(2-チェニル)プロパン酸アミド	357	30
98	N-[3-カルバモイル-5-フェニル-チェン-2-イル]2-クロロベンズアミド	357	
99	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-クロロヘ*ンス*アミト*	357	
100	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]4-クロロヘ*ソス*アミト*	357	
101	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル] N-プロピルマレアミド酸アミド	358	
102	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル] N*-アセチル-dl-アリルク*リシンアミト*	358	
103	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル] N'-アセチル-dl-プロリンアミト*	358	
104	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]3-(1-t°へ°リシ*ン)プロピオンアミド	358	
105	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニルーチェン-2-イル]2-クロロニコチン酸アミト*	358	
106	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]6-クロロニコチンT酸アミト*	358	40
107	N-[3-カルハ*モイル-5-ブェニル-チェン-2-イル] N-(アセトアセチル)ク*リシンアミト*	360	
108	N-[3-カルハ*モイル-5-7ェニル-チェン-2-イル] N'- アセチル-dl-ハ*リンアミト*	360	

# (53)

# JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

109	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]dl-アラニル-dl-アラニン	361	
110	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]イント*-ル-6-カル本*キサミト*	362	
111	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]ヘ*ンソ*フラン-2-カルホ*キサミト*	363	
112	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]1-フェニル-1-シクロフ°ロハ°ンカルホ*キサミト*	363	
113	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル]シクロヘフ。チルアセトアミト*	357	
114	Ν-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-イル] α-メチル桂皮酸アミト*	363	
115	N-[3-カルハ*モイル-5-フェニル-チェン-2-1ル]2-アセチルヘ*ンス*アミト*	365	
116	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]4-アセチルベンズアミド	379	40
117	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]o-クマル酸アミド	379	10
118	N-[3-カルバモイル-5-ベンジルーチェン-2-イル]3-ヒドロキシ桂皮酸アミド	379	
119	N-[3-カルバモイル-5-ベンジルーチェン-2-イル]4-ヒドロキシ桂皮酸アミド	379	
120	N-[3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンシ*ル-チェン-2-イル]p-クマル酸アミト*	379	
121	N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]4-イソプロピルベンズアミド	379	
122	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チエン-2-イル]2-(3,5-キシリル)アセトアミド	379	
123	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]フタルアミド酸アミド	380	
124	N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]N-カルバモイルマレアミド酸アミド	373	
125	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]3-ジメチルアミノベンズアミド	380	
126	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]4-ジメチルアミノベンズアミド	380	20
127	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]2-ジメチルアミノベンズアミド	380	:
128	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]N' -カルバミル-dl-ノルバリンアミド	375	
129	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]ピペロニル酸アミド	381	
130	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]N-カルハ*ミル-d1-バリン	375	
131	Ν-[3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンジル-チェン-2-イル]α-フル和桂皮酸アミド	381	
132	N-[3-カルハ*モイル-5-^*ンシ*ル-チェン-2-イル]3-メトキシ-4-メチル^*ンス*アミト*	381	
133	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]インド-ル-2-カルボキサミド	376	
134	N-[3-カルハ*モイル-5-^*ンシ*ル-チェン-2-イル]4-ヒト*ロキシ-3,5-シ*メチル^*ンス*アミト*	381	
135	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェソ-2-イル]インド-ル-3-カルホ*キサミド	376	30
136	N-[3-カルハ*モイル-5-^*ンシ*ル-チェン-2-イル]^*ンシ*ルオキシアセトアミト*	381	
137	N-[3-カルハ*モイル-5-^*ンシ*ル-チェン-2-イル]イント*ール-5-カルホ*キサミト*	376	
138	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]4-ジメチルアミノブチルアミド	346	
139	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]インド-ル-4-カルホ*キサミド	376	
140	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]3-メトキシサリチル酸アミド	383	
141	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]4-メトキシサリチル醛タアミド	383	
142	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]5-メトキシサリチル醛タアミド	383	
143	N-[3-DJJ)*E1JJ-5-^*YY*JJ-71J-2-1J]5-^*YJ*1S9*Y*-JJJJJ4**+HSF*	377	
144	N-[3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンシ*ル-チェン-2-イル]3-ヒト*ロキシ-4-メトキシヘ*ンス*アミト*	383	40
145	N-[3-カルハ*モイル-5-^*ンシ*ル-チェン-2-イル]インタ*ソ*-ル-3-カルホ*キサミト*	377	) <u>.</u>

## (54) JP 2004 501146 A 2004.1.15

146	N-{3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンシ*ルーチェン-2-イル}ハ*ニリン酸タミト*	383		
147	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジルーチェン-2-イル]4-ヒドロキシフェノキシアセトアミド	385		
148	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジルーチェン-2-イル]6-メトキシサリチル西愛アミト*	383		
149	N-[3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンジルーチェン-2-イル]4-イミダゾールアセトアミド	341		
150	N-[3-カルハ*モイル-5-ベンジルーチェン-2-イル]N-(2-フロイル)グリシンアミド	384		
151	N-[3-カルハ*モイル-5-ヘ*ンシ*ルーチェン-2-イル]6-カルホ*キシプリン	379		
152	N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]β-マレイミドプロピオンアミド	384		
153	N-[3-カルバモイル-5-ベンジル-チェン-2-イル]3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-オキソ-2h-	385		_
	L°ランー6ーカルホ*キサミト*		10	Ū
154	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7xニルエチル)-チェン-2-イル]1-アセチルと°へ°リシ*ン-4-カルホ*キサミド*	400		
155	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]1-ナフトエ酸アミド	401		
156	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-ナフトエ酸アミド	401		
157	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルェチル)-チェン-2-イル]4-クロロサリチル酸アミド	401		
158	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]5-クロロサリチル直後アミト*	401		
159	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]3-クロロ-4-ヒト*ロキシヘ*ンス*アミト*	401		
160	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]3-クロロサリチル直後アミト*	401		
161	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]N゚ -アセチル-ヒドロキシプロリン	402		
162	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルェチル)-チェン-2-イル]キナルジン酸アミド	402	20	0
163	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]キノリン-3-カルホ*キサミト*	402		
164	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]キノリン-4-カルホ*キサミト*	402		
165	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]1-イソキノリンカルホ*キサミト*	402		
166	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]キノリン-6-カルホ*キサミト*	402		
167	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]キノリン-8-カルホ*キサミト*	402		
168	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]6-アセトアミドヘキサン酸アミド	402		
169	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル] N'- アセチル-d1-ロイシンアミド	402		
170	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]N',N'-ジ-n-プロピル-1-アラニンアミド	402	_	
171	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7xニルエチル)-チェン-2-イル] N'-α-アセチル-1-アスハ°ラキ*ンアミト*	403	30	0
172	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルェチル)-チェン-2-イル]シンノリン-4-カルホ*キサミト*	403		
173	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェソ-2-イル]2-キノキサリンカルホ*キサミト*	403		
174	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルェチル)-チェソ-2-イル]3-メチルインテ*ソ-2-カルホ*キサミト*	403		
175	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェソ-2-イル]1-メチルイント゛-ル-2-カルホ*キサミト゛	404		
176	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]1-メチルイント*-ル-3-カルホ*キサミト*	404		
177	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェソ-2-イル]インタ*ソ*ロソ-4-カルホ*キサミト*	405		
178	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェン-2-イル]3-オキソ-1-インタ*ンカルホ*キサミト*	405		
179	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸アミド	405		
180	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7xニルxチル)-チxソ-2-イル]2-インダニルアセトアミド	405	40	^
181	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェソ-2-イル]1-メチル-4-イミタ*ソ*-ル-アセトアミト*	369	<b>4</b> 0	j
182	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7xニルエチル)-チェソ-2-イル]アレカイシ*ソアミト*	370		

183	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]3-ヘ*ンソ*イルプロピオンアミト*	407	]
184	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]4-メトキシ桂皮酸アミト*	407	
185	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]2-メトキシ桂皮酸アミド	407	
186	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]ヘ*ンソ*[b]チオフェン-2-カルホ*キサミト*	407	
187	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェソ-2-イル]2-イソフ°ロヒ°ル-2-フェニルアセトアミト*	407	
188	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェン-2-イル]N* -アセチルアントラニル酸アミト*	408	
189	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-フェニルエチル)-チェソ-2-イル]4-アセトアミト*ヘ*ソス*アミト*	408	
190	N-[3-カルバモイル-5-(1-フェニルエチル)-チエン-2-イル]馬尿酸アミド	408	10
191	N-[3-カルハ*モイル-5-(1-7ェニルエチル)-チェソ-2-イル]3-アセトアミト*ヘ*ソス*アミト*	408	10
192	N-[3-DAN" E-1A-4,5->" XFA-FIY-2-1A]3,4-XFVY>" * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	333	
193	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]ニコチン尿酸アミド	333	
194	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チェン-2-イル]4-イソプロポキシベンズアミド	333	
195	N-[3-DNN*E4N-4,5->************************************	298	
196	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]2,5-ジメトキシヘ*ンス*アミト*	335	
197	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,6-ジメトキシベンズアミド	335	
198	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,4-ジメトキシベンズアミド	335	
199	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]3,5-ジメトキシベンズアミド	335	
200	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2-メトキシフェノキシアセトアミト*	335	20
201	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]1-チミンアセトアミド	337	
202	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]インド-ル-3-アセトアミド	328	
203	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]3-(2-テノイル)-プロピオンアミド	337	
204	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェソ-2-イル]3-クロロ-4-メトキシヘ*ソス*アミト*	339	
205	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]5-メチルイント*-ル-2-カルホ*キサミト*	328	
206	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]5-クロロ-2-メトキシベンズアミド	339	
207	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]1-(2-カルホ*キシフェニル)ピロール	340	
208	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]4-(1-H-ピロール-1-イル)ベンズアミド	340	
209	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]1-メチル-3-インドールアセトアミド	342	30
210	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]2-メチル-1h-ベンス゚イミダゾール-5-カルポ キサミド	329	
211	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チェン-2-イル]2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	343	
212	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	343	
213	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]4-(トリフルオロメチル)ヘ*ンス*アミト*	343	
214	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]クロモン-2-カルホ*キサミト*	343	
215	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチルーチェン-2-イル]5-ヒト*ロキシイント*-ル-2-カルホ*キサミト*	330	
216	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]クロモン-3-カルホ*キサミト*	343	
217	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]3-ヒト*ロキシ-2-キノキサリンカルホ*キサミト*	343	
218	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]1-フェニル-1-シクロペンタンカルホ*キサミト*	343	40

	219	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]2,3-ジクロロベンズアミド	344	
1	220	N-[3-カルハ°モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]2,4-ジクロロベンズアミド	344	
	221	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チェン-2-イル]2,5-ジクロロベンズアミド	344	
	222	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル]2,6-ジクロロベンズアミド	344	
	223	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,4-ジクロロペンズアミド	344	
ĺ	224	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]3,5-ジクロロベンズアミド	344	
	225	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]4-オキソフェニルアミノ-2-ブテン醛クアミド	344	
1	226	N-[3-カルハ*モイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]4-(ジメチルアミノ)桂皮酸アミド	344	
4	227	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチエン-2-イル] N゚ークロロアセチルーdl-2-アミノ-n-ブチルアミド	332	10
-	228	N-[3-カルバモイル-4,5-ジメチルーチェン-2-イル]3,4-メチレンジオキシ桂皮酸アミド	345	
	229	N-[3-カルパモイル-4,5-ジメチル-チエン-2-イル]7-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド	345	
	230	N-[3-カルハ*モイル-4,5-シ*メチル-チェン-2-イル]4-^*ソソ*イルフ*チルアミト*	345	
	231	N-[3-カルハ*モイル-4-メチルーチエン-2-イル]ベンゾ[b]チオフェン-3-アセトアミド	331	
	232	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]N'-ベンゾイル-β-アラニンアミド	332	
	233	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]N'-アセチル-dl-フェニルク*リシンアミト*	332	
	234	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]N゚-ベンゾイル-dl-アラニンアミド	332	
	<b>2</b> 35	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]N゙ーメチル馬尿酸アミド	332	
	236	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]o-ヒドロキシ馬尿酸アミド	334	20
	237	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチェン-2-イル]N'-(フラン-2-イルーアクリル)-グリシンアミド	334	
	238	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル](3,5-ジメトキシフェニル)アセトアミド	335	
	239	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]3,5-ジメトキシ-4-メチルベンズアミド	335	
	240	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチェン-2-イル](2,4-ジメトキシフェニル)-アセトアミド	335	
	241	N-[3-カルハ*モイル-4-メチルーチエン-2-イル]5-(2-チエノイル)フ*チルアミド	337	
	242	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]4-(メチルスルホニル)ヘ*ンス*アミト*	339	
	243	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]フェニルスルホニルアセトアミト*	339	
	244	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]3-イント*-ルフ°ロヒ°オンアミト*	328	
	245	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-1b]3-(メチルスルホニル)ヘ*ンス*アミト*	339	30
	246	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]2-メチル-3-イント*-ルアセトアミト*	328	
	247	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]2-(メチルスルホニル)ヘ*ンス*アミド	339	
	248	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]4-スルホンアミト*ヘ*ンス*アミト*	340	
	249	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]5-メチル-1-フェニルヒ°ラソ*ール-4-カルホ*キサミト*	341	
	250	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]5-メチル-3-フェニルイソキサソ*-ル-4-カルホ*キサミト*	342	
	251	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2-ヒドロキシ-5-(1h-ピロ-ル-1-イル)ベンズアミド	342	
	252	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]4-メチル-2-フェニル-1,2,3-トリアソ*-ル-5-カルホ* キサミト*	342	
	253	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル] N*-アセチル-dl-フェニルク*リシンアミト*	346	40
	254	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]2,3-ジメトキシ桂皮酸アミド	347	40
	255	N-[3-カルハ*モイル-4-メチルーチエン-2-イル]2-ベンズイミダゾールプロピオンアミド	329	

20

30

256	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチェン-2-イル]2,5-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
257	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]3,4-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
258	N-[3-カルバモイルー4ーメチルーチエンー2ーイル]3,5ージメトキシ桂皮酸アミド	347
259	N-[3-カルバモイル-4-メチルーチエン-2-イル]2,4-ジメトキシ桂皮酸アミド	347
260	N-[3-カルハ`モイル-4-メチル-チェソ-2-イル]3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオンアミド	349
261	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]9-フルオレンカルホ*キサミト*	349
262	N-[3-カルハ~モイル-4-メチル-チェン-2-イル]6-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド	349
263	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル] ε -マレイミドカプロン酸アミド	350
264	N-[3-カルハ*モイル-4-メチル-チェン-2-イル]5-メトキシイント*-ル-2-カルホ*キサミト*	330
265	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,3,4-トリメトキシベンズアミド	351
266	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]5-ヒドロキシインド-ル-3-アセトアミド	330
267	N-[3-カルバモイル-4-メチル-チエン-2-イル]2,4,5-トリメトキシベンズアミド	351
268	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3,4,5- トリメトキシベンズアミド	406
269	N-[3-カルバモイル-6-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンー2ーイル]2,4,6- トリメトキシベンズアミド	406
270	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-クロロ ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	406
271	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-(フェニルスルホニル)プロピオンアミド	408
272	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-トルエン スルホニルアセトアミド	408
273	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-メチル スルホニルフェニルアセトアミド	408
274	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]5-フルオロ インド-ル-3-アセトアミド	387
275	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-フタル イミド-プロピオンアミド	413
276	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ*ソ-2-イル]5-メトキシ- 2-メチル-3-イント*-ルアセトアミト*	417
277	N-[3-カルハ`モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト`ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ`ソ-2-イル]5-メトキシ- 1-インタ*ノソ-3-アセトアミト`	414
27.8.	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ*ソ-2-イル]5-(4-クロロフェニル)-2-フロ霞タミト*	416
279	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ*リシ*ソ-2-イル]6-クロロ キヌレンT酸アミト*	417
280	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]N゚-(4-クロロフェニル)マレアミド酸アミド	419
281	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ*リシ*ソ-2-イル] N'-p-トシルク*リシンフミト*	423
282	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-デトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ*リシ*ソ-2-イル]5-クロロイント*-ル-2-カルオ*キサミト*	389

283	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ*リシ゛ソ-2-イル] N'-(1-ナフチル) マレアミト*酸アミト*	435
284	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ*ソ-2-イル]3-3-ド ^*ソス*アミト*	442
285	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリシ*ソ-2-イル]4-ヨ-ト* ^*ソス*アミト*	442
286	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ*リシ*ソ-2-イル] N-m-トリルフタルアミト*直交アミト*	449
287	N-[3-カルハ* モイルー6-メチルー4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]t°リシ*ソー2-イル]N'-アセチルーdl-ヒスチシ*ソ	391
288	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-アセト アミノ-6-プロモペンス゚アミド	452
289	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]3-アセト アミド-5-プロモベンズアミド	452
290	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリジソ-2-イル]2-ヨート* フェニルアセトアミト*	456
291	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ*ソ-2-イル]4-ヨート*フェニルアセトアミト*	456
.292	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]t*リシ*ソ-2-イル]8-(3-カルホ*キサミト*フ°ロヒ°ル)-1,3-シ*メチルキサンチン	460
293	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ヒ°リシ*ソ-2-イル]7-フ*ロモキスレン酸アミト*	462
294	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c] ピリシ*ソ-2-イル] N'- ^*ソソ*イル-dl-フェニルアラニンアミト*	463
295	N-[3-カルバ・モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]インドール- 3-ブチルアミド	397
296	N-[3-カルバモイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4-クロロ インドール-3-アセトアミド	403
297	N-[3-カルハ`モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト`ロチェノ[2,3-c]ピリシ`ソ-2-イル]dl- デスチオビオチン	408
298	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-デトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリジン-2-イル]4,6- ジクロロイント*-ル-2-カルホ*キサミト*	424
299	N-[3-カルハ*モイル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒト*ロチェノ[2,3-c]ピリシ*ソ-2-イル] N'- ^*ソソ*イル-ヒスチシ*ソアミト*	453
	to the state of th	للمنسميل

20

(59)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

### 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PRINCISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Buresu



#### 

(43) International Publication Date 27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(314) International Publication Num WO 01/98290 A2

(21) International Application Number: PC1/L2/01/05/63

(J23 Teternational EBing Date: 14 June 2001 (11.06.2001)

(25) Filley Language:

(26) Publication Language:

19 Jose 2000 (19.05.2000) 105

(71) Applicant (the all designant/Spara action US: PHAR-MACIA & UP/OFIN S.P.A. [TRIT]; Vo Robert Kock, 1.2. 1-20152 Milan (IT).

1.2012 Miles (TL

(72) Innonton; and
(73) Innonton; and
(73) Innonton; by (33 only); FANCELLI,
Danies (FIAT); Vis Monaccocol, 8, 1.20147 Miles (TL);
PEVARELLIA, Parie (HITT); FASS, 58 prices (TL);
d'Coo, 7/A, 1.27100 Parie (TL); Vas.ASI, Marie (HTAT);
Vis Monacco, 24/A, 1.204/2 Miles (TL)

withous inscrimational search report and to be rep agent receipt of that report

Fire west-letter creder and wher above desirant, refer to the "Chald-outer Votes on Godes and Abbrestisticus" appearing at the begin-arce of acr's regular tesses of the PCT Gazeso

**A**2

(5) Tale: THIOMIENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE BUILDITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PEARMAGENTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

(57) Abstract: Compounds which are 3-and necession 2.2 carbox and do stophene derivatives or pharmaceutically acceptable sales.

Secured, legislar with pharmacutated compositions compositions; lices are electrones; lices compounds or compositions are needed as the treatment of diseases caused by market recovered with an altested possible kinese activity such as concept, cell profiferative disorders. Althorison's diseases, viral infections, note immones diseases and neuroExpensative disorders.

(60)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/88270

PCT/KPU1/06163

THIOPHENE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

S COMPRISING THEM

The present invention relates to thiophane derivatives active as kinase inhibitors and, more in particular, it relates to 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophane

- 10 derivatives, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them and to their use as therapeutic agents, particularly in the treatment of diseases linked to disregulated protein kinases.
- 15 The calfunctioning of protein kinases (PKs) is the hallmark of numerous diseases. A large share of the oncogenes and proto-oncogenes involved in human cancers code for PKs. The enhanced activities of PKs are also implicated in many non-malignant diseases, such as benign prostate
- 20 hyperplasia, familiai adenomatosis, polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.
- 25 PKs are also implicated in inflammatory conditions and in the multiplication of viruses and parasites. PKs may also play a major role in the pathogenesis and development of neurodegenerative disorders.
- For a general reference to PKs malfunctioning or 30 disregulation see, for instance, Current Opinion in Chemical Biology 1999.3, 459 - 465.
  - It is an object of the invention to provide compounds which are useful in therapy as agents against a host of diseases

(61)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/98290

PCT/K201/06763

- 2

caused by aud/or associated to a disregulated protein kinasa activity.

It is another object to provide compounds which are endowed with multiple protein kinase inhibiting activity.

- 5 The present inventors have now discovered that some 3-aminocorbonyl-2-cerboxamido-thiophene derivatives are endowed with multiple protein kinese inhibiting activity and are thus useful in therapy in the treatment of diseases associated with disregulated protein kineses.
- 10 Nore specifically, the 3-aminocarbonyl-2-carboxamidothiophene derivatives of this invention are useful in the treatment of a variety of camers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breest, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer,
- 15 esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocitic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell-lymphoma.
- 20 Hodgkin's lymphoma, non-Modgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous laukemias, myelodysplastic syndroms and promyelocytic laukemia; tumors of mesenchymal origin, including
- 25 fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including malanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoms,
- 30 thyroid follicular cancer and Kaposi's sercome.

  Due to the key role of PKs in the regulation of cellular proliferation, these 3-aminocarbonyl-2-carboxamidothiophenes are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for instance, benign
- 35 prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis,

(62)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EP01/06763

neuro-fibromatosis, peoriasis, vascular emooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

- 3 -

- 5 The compounds of the invention can be useful in the treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdkS is involved in the phosphorylation of tau protein (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).
- The compounds of this invention, as modulators of apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.
- The compounds of this invention may be useful in inhibiting 15 tumor anglogenesis and metastasis.
  - The compounds of the invention are useful as cyclin dependent kinase (cdk) inhibitors and also as inhibitors of other protein kinases such as, for instance, protein kinase C in different isoforms, Net, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2,
- 20 DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGP-R, VBGF-R, PI3K, weel kinase, Src, Abl. Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

Accordingly, the present invention provides a method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative

30 aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I): (63)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/H8270

PC\*T/E:P01/06763

wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from 5 aryl. straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or aryl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub> form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-(MH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R<sub>4</sub> is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group,

 $\boldsymbol{R}_{\boldsymbol{\delta}}$  is a group, optionally further substituted, selected from:

straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>
 alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl;

ii) aryl;

111) 3 to 7 membered carbocycle;

iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a preferred embodiment of the method described above, the disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity is selected from the group consisting of cancer, cell proliferative disorders.

Alsheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

(64)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EPOI/06163

Specific types of cancer that may be treated include carcinoms, squamous cell carcinoms, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, tenanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoacanthoma, thyroid follicular cancer and Kabosi's sarcoma.

- 5 -

In another preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibronatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and 15 restenosis.

In addition, the method object of the present invention, also provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

Several 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivetives
are known in the art, mostly as herbicides or synthetic
intermediates and only few as therapeutic agents,
particularly as anti-inflammatory agents.
See, for a general reference, Chemical Abstracts C.A.
108(1988):112332; 85(1976):123697; 112(1990):118758; DB-A-

25 4039734 and FR-A-2035767.

The international patent application WO 98/54116 in the name of Cadus Pharmaceutical Co. discloses thiophene derivatives possessing antitumor activity.

The international patent application WO 00/71532 in the 30 name of Pfizer Products Inc., discloses thiophene derivatives among which are ureido-thiophenes as anticancer agents. WU 01/98290

PCT/EPUI/06763

-6-

The present invention thus provides a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula  $\{\bar{1}\}$ :

5 wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or aryl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-(NR<sub>4</sub>)<sub>a</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R<sub>4</sub> is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group;

- 15 R<sub>3</sub> is a group, optionally further substituted, selected from:
  - i) straight or branched  $C_1-C_0$  alkyl,  $C_2-C_0$  alkenyl,  $C_2-C_0$  alkynyl or  $C_2-C_0$  alkylcarbonyl;
  - ii) aryl;
- 20 iii) 3 to 7 membered carbocycle;
  - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among nitrogen, oxygen and sulfur;
  - or a pharmaceutically acceptable sait thereof.

25

The compounds of formula (I), object of the present invention may, have asymmetric carbon stoms and may therefore exist either as racemic admixtures or as individual optical isomers,

(66)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48290

PCT/EP01/06763

Accordingly, all the possible isomers and their admixtures and of both the metabolites and the pharmaceutically acceptable bio-precursors (otherwise referred to as prodruge) of the compounds of formula (I), as well as any 5 therapeutic method of treatment comprising them, are also within the scope of the present invention.

As used herein, unless otherwise specified, with the term halogen atom we intend a chlorine, browne, fluorine or iodine atom.

-7-

- 10 With the term straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>0</sub> alkyl we intend a group such as, for instance, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl and the like.
- With the term straight or branched C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkemyl group or 15 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkymyl group we intend, for instance, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-, 2- or 3-butenyl, isobutylenyl, ethynyl, 1or 2-propynyl, butymyl and the like.

With the term 3 to 7 membered carbocycle we intend either a saturated or partially unsaturated cycloalkyl group such 20 as, for instance, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,

- cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclobexenyl or cycloheptyl as well as bridged cycloelkyl groups, e.g. norbornene. With the term aryl, either as such or as arylalkyl group, we intend a mono-, bi- or poly- either carbocyclic as well
- as heterocyclic hydrocarbon with from 1 to 4 ring moieties, either fused or linked to each other by single bonds, wherein at least one of the carbocyclic or heterocyclic rings is aromatic.
- Not limiting examples of aryl groups are, for instance,

  phenyl. indanyl, biphenyl, α- or β-naphthyl, fluorenyl,

  9,10-dihydroanthracenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrinidinyl,

  pyridazinyl, indolyl, imidazolyl, imidazopyridyl, 1,2
  methylenedicxyphenyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl,

  pyrrolyl-phenyl. furyl, phenyl-furyl,

(67)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W(1 01/48220

PC\*T/9:P01/06363

bensotetrahydrofuranyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrasolyl, chromenyl, thienyl, benzothienyl, isoindolinyl, benzoimidazolyl, tetrazolyl, tetrazolylphenyl, pyrrolidinyl-tetrasolyl, isoindolinyl-phenyl, quinolinyl, 5 isoquinolinyl, 2,6-diphenyl-pyridyl, quinoxalinyl, pyrazinyl, phenyl-quinolinyl, benzofurazanyl, 1,2,3triazolyl, 1-phenyl-1,2,3-triazolyl, and the like. With the term 5 to 7 membered heterocycle, hence encompassing aromatic heterocycles also referred to as anyl groups, we further intend a saturated or partially unsaturated 5 to 7 membered carbocycle wherein one or more carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen. oxygen and sulfur. Examples of 5 to 7 membered heterocycles, optionally 15 benzocondensed or further substituted, are 1,3-dioxolane, pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydrofuran, azabicyclonomane and the like. According to the above meanings provided to the  $R_1,\ R_2$  and 20 R<sub>3</sub> substituents, any of the above groups may be further optionally substituted in any of the free positions by one or more groups, for instance 1 to 6 groups, selected from: halogen, nitro, oxo groups (=0), carboxy, cyano, alkyl, perfluorimated alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl,

diarylamino, ureido, alkylureido or arylureido; carbonylamino groups and derivatives thereof such as, for instance, formylamino, alkylcarbonylamino, alkonylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, bydroxy groups and derivatives thereof such es, for instance, alkoxy, aryloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkenyloxy or alkylidenseminocoxy, carbonyl groups and derivatives thereof such as, for

25 heterocyclyl, awino groups and derivatives thereof such as, for instance, alkylamino, dialkylamino, arylamino,

35 instance, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkowycarbonyl,

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/98290

PCT/EP01/06763

aryloxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, sclfurated derivatives such as, for instance, alkylthio, arylthio, alkylsulfomyl, arylsulfomyl, alkylsulfimyl, arylsulfimyl, arylaulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl. In their turn, whenever appropriate, each of the above substituents may be further substituted by one or more of the aforementioned groups. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of 10 formula (I) are the acid addition salts with inorganic or organic, e.g. mitric, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic, propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, malic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulfonic, 15 isethionic and salicylic acid, as well as the salts with inorganic or organic bases, e.g. alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably methylamine, ethylamine, diethylamine,

Preferred compounds of the invention of formula (I) are the compounds wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are selected, each independently, from hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or optionally substituted aryl or aryl C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl groups and R<sub>3</sub> has the above reported meanings.

20 triethylamine or piperidine.

Also preferred are the compounds of formula (1) wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, together, form a -(CB<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(NR<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- group, n is 0 or 1, R<sub>4</sub> if present is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, preferably mathyl, m+n+p is 4 and R<sub>3</sub> has the above reported meanings.

Within the aforementioned compounds of formula (I)

particularly preferred are those wherein R<sub>i</sub> is isopropyl

and R<sub>i</sub> is hydrogen, of formula (Ia) below

(69)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/48290

PCT/EP01/06763

and wherein R, is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R<sub>2</sub> is phenyl and R<sub>2</sub> is hydrogen, of formula (Ib) below

and wherein R<sub>2</sub> is as above defined; provided that R<sub>2</sub> is other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein R<sub>1</sub> is phenylmethyl and R<sub>2</sub> is hydrogen, of formula (Ic) below

15 and wherein R<sub>2</sub> is as above defined.

(70)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/E:PUL/06763

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein  $R_1$  is 1-phenyl-ethyl and  $R_2$  is hydrogen, of formula (Id) below

-11 -

5 and wherein R3 is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein  $R_k$  is hydrogen and  $R_2$  is methyl, of formula . (Ie) below

10

and wherein  $R_2$  is as above defined; provided that  $R_3$  is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

15 Another class of preferred compounds of formula (I) are those wherein  $R_1$  is hydrogen and  $R_2$  is 4-fluorophenyl, of formula (If) below

(71)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EPU1/06763

- 12 -

and wherein R, is as above defined.

Another class of preferred compounds of formula (1) are those wherein  $R_1$  and  $R_2$  together form a  $-(CH_2)_{\pi^*}(NR_4)_{\pi^*}(CH_2)_{\pi^*}$  group wherein m is 2, m and m are both 1, m is mathyl, of formula (Ig) below

and wherein R<sub>2</sub> is as above defined; provided that R<sub>2</sub> is 10 other than ethoxycarbonyl, ethoxycarbonylmethyl or methylcarbonylmethyl.

The aforementioned compounds of formula (Ib) wherein R, is nothyl or phenyl are disclosed as synthetic intermediates

in J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1 (1987), 7, 1457-63; the compound of formula (Ib) wherein R, is 2-carboxyethyl is reported in Chemical Abstracts C.A. 113(1990):40617, as synthetic intermediate; the compounds of formula (Ib) wherein R, is 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl are all known as convercially available compounds.

(72)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/98290

PCT/EPUL/06763

-13

The aforementioned compounds of formula (Ie) wherein R<sub>3</sub> is n-propyl or n-butyl are disclosed in the international patent application WO 93/03040 by Taisho Pharmsceutical; the compounds of formula (Ie) wherein R<sub>3</sub> is an optionally further substituted nitrophenyl group are disclosed as synthetic intermediates in Chemical Abstracts C.A. 125(1996) 168012.

The aforementioned compounds of formula (Ig) wherein R<sub>1</sub> is a thoxycarbonyl (-COOEt), ethoxycarbonylmethyl (-CH<sub>2</sub>-COOEt) or methylcarbonylmethyl (-CR<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>) are known as chomical intermediates, as reported in Chemical Abstracts C.A. 112(1990):216410.

15 All of the preferred compounds of the invention, whenever appropriate in the form of pharmaceutically acceptable selts, e.g. hydrobromide or hydrochloride salts, are herewith conveniently indicated and defined as products by process, that is as products of formula (I) which are obtainable, for instance through a defined a process.

Nore in particular, specific preferred compounds (I) of the invention are the compounds which are obtainable, for instance through a combinatorial chemistry technique, by reacting each of the amino-thiophene derivatives of formula [1], as set forth in table I, with any one of the carboxylic said derivatives of formula Rj-COOH (III), as set forth in table II.

Table I

30 Amino-thiophene derivatives of formula (II)

(73)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88270

PCT/EP01/06763

R <sub>1</sub>	32			
Isopropyl	Hydrogen			
Phenyl	Hydrogen			
Phenylmethyl	Hydrogen			
1-phenylethyl	Hydrogen			
Methyl	Methyl			
Hydrogen	Methyl			
flydrogen	4-fluorophenyl			
- (CB <sub>2</sub> ) ,-				
-CH <sub>2</sub> -N (CH <sub>2</sub> ) - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -				
$\wedge$				
Ţ	1 -			
_N	<b>\</b>			

Table II

5 Carboxylic acid derivatives of formula Ra-COOH (III)

Entry	Ry-COOR	Butry	R1-COOR
1.	ACETIC	5.	CYCLOPROPANECARBOXYUC
2.	PROPIONIC	- 6	ISOBUTYRIC
3.	2-BUTYNOIC	7.	3,3-DIMETHYLACRYLIC
4.	CYANDACETIC	- 16.	2-KETOBUTYRIC

9.	N,N-DIMETHYLGLYCINE	45.	UROCANIC
10.	3-CHLOROPROPIONIC	46.	2-METHYLPYRAZINE-5-CARBOXYLIC
11.	PYRROLE-2-CARBOXYUC	47.	5-NORGORNENE-2-CARBOXYLLC
12.	T- CYANOCYCLOPROPANECARBO XYLIC	48.	2-FLUOROBENZOIC
13.	PYRROLE'S CARBOXYLIC	49.	3#LUGROBENZOIC
14.	4-PYRAZOLECARBOXYLIC	60.	4-FILIOROBENZOIC

(74)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/9829

PCT/EP01/06763

15.	BUIDAZOL- CARBOXYUC	51.	3,5-DIMETHYLISOXAZOLE4- CARBOXYLIC
16.	CYCLOPENTANECARBOXYLIC	52	THIOPHENE-2-ACETIC
17.	N-ACETYLOLYCINE	53.	THIOPHENE-S-ACETIC
18.	BEHZOIC	54.	3-CYCLOPENTYLPROPIONIC
10.	PICOLINIC	55.	CYCLOHEPTANECARBOXYCIC
20.	NCOTING	51.	2,2-DIMETHYLHEXANOIC
21.	ISONICOTINIC	67.	ALPHA #SOPROPYLIDENEANINOCKY)PROPI GNO:
22.	Z-PYRAZINEGARBOXYLIC	E6.	NA-DIMETHYLSUCCHAMIC
23.	1 METHYLPYRROLE-2- CARBOXYLIC	50.	PHENYLPROPIOLIC
24.	3-METRYL-2-FUROIC	50.	N-CARBANYL-DL-ALPHA-AMINO-N- BUTYRIC
25.	S-METHYLISOXAZOUE-4- CARBOXYLIC	51.	3-CYANOBENZOIC
26.	3-WETHYLISOXAZOLE-4- CARBOXYLIC	82	4-CYANOSENZOIC
27.	5-METHYLISOXAZOLE-3- CARBOXYLIC	63.	MANETHYL-L-PROLINE MONOHYDRATE
26.	3-AMINOPYRAZOLE-4- CARBOXYUC	64.	TRANS-CINNANIC
29.	THIOPHENE-2-CARBOXYLIC	65.	3-(3-PYRIDYL)ACRYLIC
30.	THURHENE-1-CARBOXYLIC	66.	3-MAPYRIOYL HACRYLIC
31.	CYCLOPENTYLACETIC	67.	2,3-DIMETHYLBENZOIC
32.	DL-PYROGLUTAMIC	68.	ZA-OMETHYLBENZOIC
33.	1-(AMINOCARBONYL)-1- CYCLOPROPANECARBOXYLIC	69.	2,5-DIMETHYLBENZOIC
34.	N-ME-PRO-OH	70.	2,6-DAVETHYLBENZOIC
25.	2-IMIDAZOLIDONE-4- CARBOXYLIC	71.	3,4-DMETHYLBENZOIC
36.	N-ACETYL-OL-ALANINE	72.	3,5-DIMETHYLBENZOIC
37.	3-UREIDOPROPIONIC	73.	2-PHENYLPROPIONIC
35.	o-yourc	74	HYDROCINHAMIC
<b>3</b> 9.	14-YOLUIC	75.	O-YOLYLACETIC
40.	P-TOLUIC	76.	M-TOLYLACETIC
41,	PHENYLACETIC	77.	P-TOLYLACETIC
42.	SALICYLIC	78.	3-PYRIDINEPROPIONIC
43.	3-HYDROXYBENZOIC	79.	O-ANISIC .
44.	4-HYDROXYBENZOIC	80.	1 3-METHYLSALICYLIC

Table II cont.

ð1.	4-METHYLSALICYLIC	117.	INDOLE-6-CARBOXYLIC
82.	S-METHYLSALICYLIC	118.	INDOLE-4-CARBOXYLIC
83.	3-METHOXYBENZOIC	119.	INDOLE-6-CARBOXYLIC
84.	SHYDROXY-4-METHYUBENZOIC	120.	BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC

(75)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PC"T/KPU1/06763

86.	PANISIC	121.	5-BENZIMBAZOLECARBOXYLIC
68.	PHENOXYACETIC	122.	INDAZOLE-S-CARBOXYLIC
87.	2HYDROXYPHENYLACETIC	123.	1-PHENYL-I- CYCLOPROPANECARBOXYUC
88.	3-HYUROXYPHENYLACETIC	124.	ALPHANIETHYLCINNAMIC
89.	4-HYOROXYPHENYLACETIC	125.	4-IMIDAZOLEACETIC HYDROCHLORIDE
90.	DL-MANDELIC	126.	8-CARBOXYPURINE
91.	SHYDROXY-O-YOURC	127.	2-ACETYLBENZOIC
92.	ALPHA-FLUOROPHENYLACETIC	128.	4-ACETYLBENZOIC
93.	2-FLUOROPHENYLACETIC	129.	O-COUMARIC
94.	S-FLUOROPHENYLACETIC	180.	SHYDROXYCINHAMIC
95.	4-FLUOROPHENYLACETIC	131.	4-HYDROXYCINNAMC
96.	3-(2-THIENYLIACRYLIC	132.	P-COUMARIC
97.	3-(3-THIENYL)-ACRYLIC	133.	4-ISOPROPYLBENZOIC
96.	3-(3-THENYL)PROPANOIC	134.	2-13,5-XVLYLYACETIC
99.	CYCLOHEPTYLACETIC	135.	PHTHALAMIC
100.	2-CHILOROSENZOIC	136.	3-DIMETHYLAMINOBENZOLC
101.	3-CHLOROBENZOIC	127.	4-OMETHYLANINOBENZOIC
102.	4-CHLOROBENZOIC	138.	2-DIMETHYLAMINORENZOIC
103.	N-PROPYLMALEANIC	139.	PPERONYUC
104.	HACETYL-DL-ALLYLOLYCINE	140.	AUPHA-FLUOROGINNAMIC
105.	AC-DL-PRO-OH	141.	3-METHOXY-4-METHYLBENZOIC
106.	<b>CAPERIOINEPROPIONIC</b>	142.	4-HYOROXY-3,5-DIMETHYLBENZOIC
107.	2-CHLORONICOTINIC	143.	BENZYLOXYACETIC
108.	6-CHLORONICOTIMIC	144.	4-DIMETHYLANINOBUTYRIC HYDROCHLORIDE
109.	N-CARBANOM MALEANIC	145.	3-METHOXYSALICYLIC
110.	NHACETOACETYLIGLYCINE	140.	4-METHOXYSALICYLIC
111.	WACETYL-DL.VALINE	147.	5-METHOXYGALICYLIC
112.	N-CARBAMYL-OL-NORVALINE	148.	SHYDROXY-4-METHOXYBENZOIC
113.	N-CARBAMYL OL-VALINE	149.	VANILLIC
114.	DL-ALANYL-DL-ALANINE	160.	4-HYDROXYPHENOXYACETIC
115.	INDOLE 2-CARBOXYLIC	151.	6-METHOXYSALICYLIC
116.	INDOLES-CARBOXYLIC	152.	N-(2-FUROYL)OLYCINE

Table II cont.

153	BETA-MALEIMIDOPROPIONIC	188.	ARECAIDINE HYDROCHLORIDE
154.	S,4-DIHYDRO-2,2-DIMETHYL-1- 0X0-2H-PYRAN-5-CARBOXYLIC	189.	3-BENZOYLPROPIONIC
155.	5-ACETYLTHIOPHENE-2- CARBOXYLIC	190.	4-METHOXYCINHAMIC
156.	1-ACETYLPSPERIDINE-4- CARBOXYLIC	191.	2-METHOXYCINHAMIC

(76)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

W/O 01/48290

PCT/KP01/06763

157.	1-NAPHTHOIC	192	BENZOBITHIOPHENE-2- CARBOXYLIC
158.	2-HAPHTHOIC	193.	24SOPROPYL-2-PHENYLACETIC
159.	4-CHI.OROSALICYLIC	194.	NACETYLANTHRANIUC
160.	SCHLOROSAUCYLIC	195.	4-ACETAMICOBENZOIC
<b>18</b> 1.	3-CHLORO-4-HYDROXYBENZOIC	195.	HAPURIC
162.	3-CHLOROSALICYUC	197.	3-ACETAMIDOBENZOIC
163.	ACHYPOH	198.	N-CHLOROACETYL-OL-2-AMINO-N- BUTYRIC
164.	QUINALDIC	199.	3,4- METHYLENEDIOXYPHENYLACETIC
165.	QUINOUNE-S-CARBOXYLIC	200.	NICOTINURIC
166.	QUINOLINE 4 CARBOXYLIC	201.	4-ISOPROPOXY8ENZOIC
187.	1-ISOGUINOUNECARBOXYUC	202	3-(DIETHYLAMINO)PROPIONIC HYDROCHLORIDE
168.	QUINOLINE 6-CARBOXYUC	203.	2,5-DIMETHOXYBENZOIC
169.	QUINOLNE-B-CARBOXYLIC	204.	2,8-DIMETHOXYBENZOIC
170.	8-ACETAMIDOHEXANOIC	205.	S.A-DINETHOXYBENZOIC
171.	NACETYL-DLLEUC'NE	208.	3.6-DIMETHOXYBENZOIC
172,	N,N-DI-N-PROPYL-ALAMINE	207.	2-METHOXYPHENOXYACETIC
173.	HALPHA ACETYL-LAGPARAGINE	206.	THYMINE-1-ACETIC
174.	CINNOLINE + CARBOXYLIC	209.	3-(2-THENCYL)-PROPIDING
175.	2-OUINOXALINECARBOXYLIC	210.	3-CHLORO-4-METHOXYSENZOIC
178.	S-METHYLINDENE-2- CARBOXYLIC	211.	5-CHLORO-2-METHOXYBENZOIC
177.	INDOLE-S-ACETIC	212.	1-C-CARBOXYPHENYLIPYRROLE
178.	1-METHYLINDOLE-2- CARBOXYLIC	213.	4-(1 H-PYRROL-1-YL)BEHZOIC
179.	5-METHYLINDOLE-2- CARBOXYLIC	214.	3-INDOLEPROPIONIC
160.	CARBOXYLIC	215.	2-METHYL-3-INDOLEACETIC
101.	INDAZOLONE 4-CARBOXYLIC	216.	1-METHYL-3-INDOLEACETIC
182	S-OXO-1-INDANCARBOXYLIC	217.	2-(TRIFLUGROMETHYL)BENZOIC
163.	S-KETHYL-IN-BENZIMIOAZOLE- S-CARBOXYLIC	216.	3-(TRIFLUOROMETHYLISENZOIC
184.	1,2,3,4-TETRAHYDRO-2- NAPHTHOIC	219.	4-(TRIFLUOROMETHYL)BENZOIC
185.	2-INDANYLACETIC	220.	CHROMONE-2-CARBOXYLIC
185.	1-METHYL-4-INIDAZOLE-ACETIC HYDROCHLORIDE	221.	CHROMONE'S-CARBOXY'UC
187.	5-HYDROXYINDOLE-2- CARBOXYLIC	222.	SHYDROXY-2- QUINOXALINECARBOXYLIC

Table II cont.

223.	2-BENZIMIDAZOLEPROPIONIC	258.	SAMETHYL S-PHENYLISOXAZOLE-4. CARBOXYLIC
224.	1-PHENYL-1- CYCLOPENTANECARBOXYLIC	259.	2-HYDROXY-5-(1 H-PYRROL-1- YLIBENZOIC
225.	2,3-DICHLOROBENZOIC	250.	TRIAZOLE-5-CARBONYLO
225.	2.4-DICHLOROBENZOIC	261.	INDOLE & BUTYRIC

(77)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WO 01/MH290

PCT/EPUI/06763

- 19

227.	2,6-DICHLOROBENZOIC	282.	AC-DL-PHE-OH
228.	Z.B-DICHLOROBENZOIC	263.	23-DIMETHOXYCINNAMIC
229.	3.4-DICHLOROBENZOIC	264.	2.5-DIMETHOXYCINNAMIC
230.	3,5-DICHLOROBENZÓIC	205.	3,4-DIMETHOXYCONNAMIC
231,	5-NETHOXYINDOLE-2- CARBOXYUC	265.	3,6-DIMETHOXYCINNAMIC
232	5-HYDROXYINDOLE-3-ACETIC	267.	2,4-DIMETHOXYCHNAMIC
231	4-OXO-4-PHENYLAMINO-2- BUTENOIC	258.	4-CHLOROUNDOLE-S-ACETIC
234.	4-(DIMETHYLANINO)CINNAMIC	259.	3-(3,4- DIMETHOXYPHENYL)PROPIONIC
235.	3.4-HETHYLENEDIOXYCHINAMIC	270.	9-FUJORENECARBOXYLIC
236.	7-METHOXYBENZOFURAN-2- CARBOXYUC	271.	6-CHLORO(2H)-1-BENZOPYRAN-3- CARBOXYLIC
237.	4-BENZOYLBUTYRIC	272.	EPSILON-MALEIMIDOCAPROIC
238.	BENZO(BITHIOPHENE-3-ACETIC	273.	2.3.4-TRIMETHOXYBENZOIC
239.	5-FLUOROINDOLES-ACETIC	274.	2,4,5-TRIMETHOXYBENZOIC
240.	N-BENZOYL-BETA-ALANINE	275.	S,A,6-TRIMETHOXYBENZOIC
241.	ACOLPHS OH	276.	2,4,6-TRIMETHOXYBENZOIC
242.	BZ-ALA-OH	217.	3-CHLOROBENZO(BITH/OPHENE-3- CARBOXYUC
243.	N-METHYLHIPPURIC	278.	3-(PHENYLSULFONYL)PROPIONIC
244.	D-HYDROXYHIPPURIC	270.	4-TOLLIERE, SULFORM, ACETIC
245.	FA-GLY-OH	280.	4-WETHYLSUUFONYLPHBYYCACETIC
246.	5-CHLORGINDOLE-2- CARBOXYLIC	281.	D-DEBTHIOBIOTIN
247.	13.5-DIMETHOXYPHENYLIACETIC	252.	S-PHTHALIMIDO-PROPIONIC
245.	3,5-DIMETHOXY-4- METHYLBENZOIC	253,	S-METHOXY-2-METHYL-3- INDOLEACETIC
249.	(2,4-DIMETHOXY-PHENYL)- ACETIC	234.	5-METHOXY-1-INDANONE-3-ACETIC
250.	NACETYLLHISTIDINE	285.	5-44-CHLOROPHENYLYZ FUROIC
251.	\$-(\$-THIENDYLIBUTYRIC	286.	6-CHLOROKYNURENIC
252.	4-(METHYLSULFONYLIBERZOIC	287.	N-(I-CHLOROPHENYLIMALEAMIC
253.	PHENYLBULFONYLACETIC	268.	NATOSYLGLYCINE
254.	3-(METHYLSULFONYL)BENZOIC	289.	4.6-DICHLOROINDOLE-2 CARBOXYLIC
256.	2-(METHYLBULFONYLIBENZOIC	290.	N-(1-NAPHTHYL)MALEANIC
250.	4-CARBOXYBENZENEBULFON AMIDE	291.	3-f0008ENZOIC
257.	5-METHYL-1-PHENYLPYRAZOLE- 4-CARBOXYLIC	292.	4-IQDOBENZOIC

Table II cont.

293.	N-4-TOLYEPHTHALAMIC	295.	44000PHENYLACIETIC
	S-ACETAMINO-8- BROMOBENZOIC	299.	8-(3-CARBOXYPROPYL)-1,3- DIMETHYLXANTHINE

(78)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/8270

PCT/EPUL/06163

- 19 -

225.	2-ACETANIDO-6- BROMOBENZOIC	300.	7-BROMOKYNURENIC
296.	BZ-HIS-OH	301.	N-BENZOYL-DL-PHENYLALANINE
297.	2-IODOPHENYLACETIC	-	

More specifically, herewith provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-smino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids listed in table II.

10 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids listed in table II other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

(79)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

W/U 01/98290

15

PCT/Y:P01/06763

-20-

with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids of table II.

10 Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are movel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-smino-thiophene derivative of formula (II)

20 with each one of the carboxylic acids of table II.

(80)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

W/U 01/98290

PCT/KP01/06763

-21 -

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are obtainable through a process comprising reacting the 2-10 amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids of table II.

Also provided are novel compounds of formula (I) which are 15 obtainable through a process comprising reacting the 2amino-thiophene derivative of formula (II)

with each one of the carboxylic acids of table II.

20 As set forth above, it is a further object of the present invention a process for preparing the 3-aminocarbonyl-2carboxamido-thiophene derivatives of formula (I). (81)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EPUI/06763

- 22 -

The compounds of formula (I) and the salts thereof may be obtained, for instance, by a process comprising reacting a compound of formula (II)

5 with a compound of formula (III)

R3-cox (III)

wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are as defined above and X is hydroxy or a suitable leaving group; and, if desired, converting a 2-aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative of formula (I) into another such derivative of formula (I), and/or into a salt thereof.

Examples of spacific leaving groups I within the compounds of formula (III) are halogen atoms.

15 Preferably, X is hydroxy, chlorine or bromine.

It is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (I), prepared according to the above process, is obtained as an admixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (I) carried out according to conventional techniques, is still within the scope of the present invention.

Likewise, the conversion into the free compound (I) of a corresponding salt thereof, according to well-known procedures in the Art, is still within the scope of the invention.

The above process is an analogy process which can be carried out according to well known methods.

The reaction between a compound of formula (II) and a 30 carboxylic of formula (III) wherein X is hydroxy can be carried out in the presence of a coupling agent such as, (82)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/48290

PCT/EPO1/06763

- 23

carbodiimide. for instance. i.e. 1,3dicyclohexylcarbodiimide, 1,3-diimopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodimide, cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene or Ncyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene, in a suitable solvent such as, for instance, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxare, acetonitrile, toluene, or N.N-dimethylformamide at a temperature ranging from about -10°C to reflux for a suitable time, i.e. from 10 about 30 min. to about 96 hours. The said reaction is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, for instance 4-dimethylaminopyridine, or in the presence of a further coupling reagent such as Nhydroxybenzotriazole.

15 The reaction between a compound of formula (II) and a compound of formula (III) can be also carried out, for example, through a mixed anhydride method, by using an alkyl chloroformate, such as ethyl, iso-butyl, or iso-propyl chloroformate, in the presence of a tertiary base, 20 such as triethylamine, N.N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as, for instance, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, 1,4-dioxane, or N.N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about

25 -30°C to room temperature.

The reaction between a compound of formula (II) and a carboxylic derivative of formula (III) wherein X is a suitable leaving group can be carried out in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, N,W-disopropylathylamine or pyridine, in a suitable solvent, such as toluene, dichloromethane, chloroform, diethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, or N,N-dimethylformamids, at a temperature ranging from about

35 -10°C to reflux.

(83)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EP01/06763

- 24 -

Also the optional conversion of a compound of formula (I) into another compound of formula (I) can be carried out according to known methods.

5 As an example, an alkylthic or an arylthic group may be converted into the corresponding alkylsulfomyl and arylsulfomyl group by reaction, for example, with schloroperbenzoic in a suitable solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature varying

10 between about -5°C and room temperature. The optional salification of a compound of formula (I) or the conversion of its salt into the free compound, as well as the separation of a mixture of isomers into the single isomers, may all be carried out by conventional methods.

The compounds of formula (II) and (III) according to the process object of the present invention are known compounds or can be obtained according to known methods.

For example, a compound of formula (II) wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined above can be obtained from a compound of formula (IV)

by treatment with an organic or mineral acid, for instance trifluoroacetic or hydrochloric acid, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane, at a temperature varying between -10°C and reflux, for a time ranging from about 1 hour to about 24 hours.

A compound of formula (IV), in its turn, can be obtained by treating the corresponding carboxylic derivative of formula 30 (V), wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined above and z is chlorine, methoxy, or ethoxy (84)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/98290

PCT/EPUI/06163

- 25 -

with ammonia in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile. Also the optional conversion of a compound of formula (V) into another 5 compound of formula (V) can be carried out according to known methods.

A compound of formula (V) can be obtained by treating the corresponding amino derivative (VI), wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined above and W is methoxy, or ethoxy

10

with di-t-butyl-dicarbonate in a suitable solvent such as dioxane, dichloromethane or acetonitrile, in the presence of a proton scavenger such as triethylamine or diisopropylethylamine at a temperature ranging from 0°C to reflux.

Compounds of formula (VI) are either commercially available compounds or can be prepared from commercially available precursors according to known methodologies, for instance as described in Chem. Ber. 1966, 99, 94; and J. Med. Chem. 20 1981, 24, 878.

A compound of formula (III) wherein X is a leaving group so defined above can be obtained according to conventional techniques from the corresponding carboxylic acids of formula (III) wherein X is hydroxy.

25 When preparing the compounds of formula (I) according to the process object of the present invention, optional functional groups within both the starting materials or the intermediates thereof, which could give rise to unwanted (85)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W(I) 01/98290

PCT/K.P01/06763

- 26 -

side reactions, need to be properly protected according to conventional techniques.

Likewise, the conversion of these latter into the free deprotected compounds may be carried out according to known 5 procedures.

The compounds of formula (I) of the invention were prepared according to combinatorial chemistry techniques widely known in the art, by accomplishing the aforementioned condensation reactions between the compounds of formula (II) with those of formula (III) in a serial manner.

As an example, the compounds of the invention may be prepared by reacting each of the amino derivatives of 15 formula (II) wherein R<sub>I</sub> and R<sub>I</sub> are as above defined, for instance as reported in table I, with each of the carboxylic acids of formula (III), as per table II, wherein R<sub>I</sub> is as above defined, or derivatives thereof wherein X is a suitable leaving group.

Accordingly, it is a further object of the present invention a library of two or more 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivatives of formula (1)

25 wherein

 $R_1$  and  $R_2$  are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched  $C_1 \cdot C_6$  alkyl or aryl  $C_4 \cdot C_6$  alkyl or, taken together with the thiophene bond to which they

(86)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48290

PCT/8:801/06763

- 27 -

are linked, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(NR<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- group wherein m and p are, each independently, an integer from 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; R<sub>4</sub> is hydrogen or an optionally substituted straight or 5 branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group;

 $R_3$  is a group, optionally further substituted, selected from:

- straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alkylcarbonyl;
- 10 ii) aryl;
  - iii) 3 to 7 membered carbocycle;
  - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected smong nitrogen, oxygen and sulfur,
- 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

#### Pharmacology

The compounds of formula (1) are active as cdk/cyclin inhibitors and are therefore useful to restrict the 20 unregulated proliferation of tumor cells, hence in therapy in the treatment of various tumors such as, for instance, carcinoma, e.g. mammary carcinoma, lung carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, overy and endometrial tumors, sarcomas, e.g. soft tissue and bone sarcomas, and the 25 hematological malignancies such as, e.g., leukemias.

In addition, the compounds of formula (I) are also useful in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stemosis and 30 restemosis and in the treatment of Alzheimer's disease.

The inhibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the MultiScreen-PR 96 well plate (Millipore), in which a

35 phosphocellulose filter paper was placed at each well

(87)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/O 01788220

30 calculation.

PC\*C/EPO1/06763

- 28 -

bottom allowing binding of positive charged substrate after a washing/filtration step.

When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the filter-bound historie, light emitted was measured in a scintillation counter.

### Inhibition assay of cdk2/Cyclin A activity

Kinase reaction: 1.5 µM histone H1 substrate, 25 µM ATP

10 (0.2 uCi P33Y-ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed

cdk2/Cyclin A, 10 µM inhibitor in a final volume of 100 µl

buffer (TRIS ECl 10 mM pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 7.5 mM DTT)

were added to each well of a 96 U bottom well plate. After

10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl

Capture: 100 µl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocallulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 µl/well PBS Ca++/Mg++ free and filtered by 20 MultiScreen filtration system.

Detaction: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 µl/well scintillant were added and 33P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

25 Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).
All compounds showing inhibition ≥ 50 % were further analyzed in order to study and define potency (IC50) as well as the kinetic-profile of inhibitor through Ki

1050 determination: the protocol used was the same described above, where inhibitors were tested at different concentrations ranging from 0.0045 to 10 μM. Experimental

(88)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU OIAHI90

PCT/EPU1/06763

- 29 -

data were analyzed by the computer program GraphPad Prizm using the four parameter logistic equation:

y = bottom+(top-bottom)/(1+10^((logICS0-x)\*slope))

where x is the logarithm of the inhibitor concentration, y 5 is the response; y starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

Ki calculation: either the concentration of ATP and histone El substrate were varied: 4, 8, 12, 24, 48 µM for ATP (containing proportionally diluted P37-ATP) and 0.4, 0.8,

10 1.2, 2.4, 4.8 pM for histone were used in absence and presence of two different, properly chosen inhibitor

Experimental data were analyzed by the computer program "SigmaPlot" for Ki determination, using a random bireactant

15 system equation:

where A-ATP and B-bistone H1.

25 In addition the selected compounds have been characterized on a panel of ser/threo kinases strictly related to cell cycle (cdk2/cyclin B, cdk1/cyclin B1, cdk4/Cyclin D1), and also for specificity on MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, Cdc7/dbf4 and aurora-2.

Inhibition assay of cdk2/Cyclin E activity

Rinase reaction: 1.5 µM histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 25 µM ATP (0.2 µCi P33y-ATP), 15 ng of baculovirus co-expressed cdk2/GST-Cyclin E, suitable (89)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/P.PUL/06763

concentrations of inhibitor in a final volume of 100  $\mu l$ 

- 30 -

buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.3, MgCl: 10 mM, 7.5 qW DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

Capture: 100 pl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μl/well PRS Ca\*/Mg\*\* free and filtered by MultiScreen filtration system.

Dataction: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μl/well scintillant were added and <sup>31</sup>P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count

### Inhibition assay of cdk1/Cyclin Bl activity

Kinese reaction: 1.5 µM histone H1 (Sigma # H-5505) substrate, 25 µM ATP (0.2 µCi P31y-ATP), 30 ng of baculovirus co-expressed cdk1/Cyclin B1, suitable 20 concentrations of inhibitor in a final volume of 100  $\mu l$ buffer (TRES HCl 10 mM pH 7.5, MgCl, 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BBA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

- 25 Capture: 100 µl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocallulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 μl/well PBS Ca\*\*/Mg\*\* free and filtered by MultiScreen filtration system.
- 30 Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 μl/well scintillant were added and <sup>33</sup>P labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

(90)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W43 01/98290

PCT/KP01/06763

- 31 -

## Inhibition assay cdk4/Cyclin D1 activity

Kinase reaction: 0.4 uM µM mouse GST-Rb(769-921) (# sc-4112 from Santa Cruz) substrate, 10 µM ATP (0.5 µCi P<sup>J3</sup>y-5 ATP), 100 ng of baculovirus expressed GST-odk4/GST-Cyclin D1, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 50 µl buffer (TRIS ECl 10 mM pR 7.5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 40 min at 37 °C incubation,

10 reaction was stopped by 20 μl EDTA 120 mM.

Capture: 60 µl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then weahed 3 times with 150 µl/well PBS Ca\*\*/Mg\*\* free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 µl/well scintillant were added and <sup>33</sup>P labeled Rb fragment was detected by radioactivity counting in the Top-Count

instrument.

20

# Inhibition assay of MAPK activity

Riname reaction: 10 µM MBP (Sigma # M-1891) substrate, 25 µM ATP (0.2 µC: P<sup>3</sup>Y-ATP), 25 ng of bacterially expressed GST-WAPK (Upstate Biotechnology # 14-173), suitable

- 25 concentrations of inhibitor in a final volume of 100 µl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, NgCl, 10 mM, 7.5 mM DTT + 0.1 mg/ml B9A) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 15 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.
- 30 Capture: 100 µl were transferred from each well to
  MultiScreen plate, to allow substrate binding to
  phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times

(91)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/NE270

instrument.

PCT/EPOL/06163

- 32 -

with 150 µl/well PBS Ca\*\*/Mg\*\* free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 µl/well scintillant were added and <sup>33</sup>P labeled HBP was detected by radioactivity counting in the Top-Count

### Inhibition assay of PKA activity

Kinase reaction: 10 µM histone H1 (Sigma f R-5505)

10 substrate, 10 µM ATP (0.2 µCi P<sup>13</sup>γ-ATP), 1U of bovine heart PKA (Sigma # 2645), suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 µl buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl, 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min 15 at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

Capture: 100 µl were transferred from each well to MultiScreen plate, to allow substrate binding to phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 µl/well PBS Ca\*\*/Mg\*\* free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detection: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 µl/well scintillant were added and <sup>21</sup>p labeled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Counting

#### 25 instrument.

### Inhibition assay of EGFR activity

Kinase roaction: 25 nN in house biotinylated PolyGluTyr (Sigma # 0275) substrate, 2,5 µM ATP (0.3 µCl P<sup>11</sup>7-ATP), 80 30 ng baculovirus expressed GST-EGFR, suitable concentrations of inhibitor in a final volume of 100 µl buffer (Repes 50 mN pH 7,5, MnCl<sub>2</sub>- MgCl<sub>2</sub>3mM, 1mM DTT + 3 µM NaVO3, 0.1 mg/ml (92)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88270

PCT/EP01/06763

- 33 -

BSA) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 5 min. at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 µl EDTA 120 mM.

Capture: 100 µl were transferred from each well to 5 streptavidin-Flashplate, to allow biotinylated-substrate binding to plate. Plates were then washed 3 times with 150 µl/well FBS Ca"/Mg" free.

Detection: radioactivity counting in the Top-Count instrument.

10

## Inhibition assay of IGF1-R activity

The inhibition assay of IGF1-R activity was performed according to the following protocol.

Finase reaction: 10 µM biotinylated MBP (Sigma cat. # M15 1891) substrate, 0-20 µM inhibitor, 6 µM cold ATP, 2 nM
13P-ATP, and 22.5 ng IGP1-R (pre-incubated for 30 min at
room temperature with cold 60 µM cold ATP) in a final
volume of 30 µl buffer (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 1
mM DTT, 3 µM RaVO<sub>2</sub>) were added to each well of a 96 U
20 bottom well plate. After incubation for 35 min at room
temperature, the reaction was stopped by addition of 100 µl
PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 µM cold ATP, 0.1%
Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads.
After 15 min incubation, 110 µL of suspension were
25 withdrawn and transferred into 96-well OPTIPIATES
containing 100 µl of 5M CEC1. After 4 hours, the plates

25 withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATES containing 100 µl of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

Results: Experimental data were analyzed with the program  $30\,$  GraphPad Prizm.

(93)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/28290

PC"C/KPUL/06763

In addition, the imbibiting activity of putative protein kinase inhibitors and the potency of selected compounds was also determined through a method of assay based on the use of a SPA (Scintillation Proximity Assay) 96 well plate. S assay. The assay is based on the ability of streptavidin coated SPA beads to capture a biotinylated peptide derived from a phosphorylation site of histone. When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the ser/three kinase to the biotinylated 10 histone peptide, light emitted was measured in a

## Inhibition assay of cdk5/p25 activity

scintillation counter.

The inhibition assay of cdk5/p25 activity was performed

15 according to the following protocol.

Kinase reaction: 1.0 µM biotinylated histone peptide substrate, 0.25 uCi P33g-ATP, 4 nM cdk5/p25 complex, 0-100 µM inhibitor in a final volume of 100 µl buffer (Hepes 20 mM pH 7.5, MgCl2 15 mM, 1 mM DTT) were added to each well

20 of a 96 U bottom well plate. After 20 min at 37 °C incubation, the reaction was stopped by the addition of 500 ug SPA beads in phosphate-buffered saline containing 0.1% Triton X-100, 50 uM ATP and 5 mM ROTA. The heads were allowed to settle, and the radioactivity incorporated in

25 the 33P-labelled peptide was detected in a Top Count scintillation counter.

Results: Data were analyzed and expressed as t Inhibition using the formula:

100X(1 - (Unknown - Bkgd)/(Enz. Control - Bkgd))

30 IC50 values were calculated using a variation of the four parameter logistics equation:

Y = 100/[1 + 10 ^((Log8CS0 - X)\*Slope)] Where X alog(ust) and Y = & Inhibition.

(94)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98210

PCT/EPUI/E6763

- 35 -

# Inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed according to the following protocol.

- 5 The Biotin-MCM2 substrate is trans-phosphorylated by the Cdc7/DDf4 complex in the presence of ATF traced with γ<sup>11</sup>-ATP. The phosphorylated Biotin-MCM2 substrate is then captured by Streptavidin-coated SPA beads and the extent of phosphorylation evaluated by β counting.
- 10 The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol. To each well of the plate were added :
  - 10 µl substrate (biotinylated MCM2, 6 µM final concentration)
- 15 10 µl enzyme (Cdc7/Dbf4, 12.5 mM final concentration)
  - 10 µl test compound (12 increasing concentrations in the nM to µM range to generate a dose-response curve)
  - 10 µl of a mixture of cold ATP (10µM final concentration) and radioactive ATP (1/2500 molar ratio with cold ATP) was then used to start the reaction which was allowed to take place at 37°C.

Substrate, enzyme and ATP were diluted in 50 mM HBPES pH 7.9 containing 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 3 µM MaVO<sub>3</sub>, 2mM glycerophosphate and 0.2mg/ml BSA. The solvent for test compounds also contained 10% DMSO.

- After incubation for 20 minutes, the reaction was stopped by adding to each well 100 µl of PBS pH 7.4 containing 50 mM EDTA, 1 mM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10 mg/ml streptavidin coated SPA heads.
- 30 After 15 minutes of incubation at room temperature to allow the biotinylated MCM2-streptavidin SPA beads interaction to occur, beads were trapped in a 96 wells filter plate (Unifilter 05/8<sup>28</sup>) using a Packard Cell Harvester

(95)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

W/O 01/48220

PCT/KPU1/06763

- 36 -

(Filtermate), washed with distilled water and then counted using a Top Count (Packard).

Counts were blank-subtracted and then the experimental data (each point in triplicate) were analyzed for IC50 determination using a non-linear regression enalysis (Sigma

#### Inhibition assay of surors-2 activity

The inhibiting activity and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the streptsvidin scintillation proximity assay beads (amershampharmacia biotech) run in a 96 well plates. At the end of the reaction, the biotinylated peptide substrate was captured with the beads and subsequently

15 allowed to stratify using CsCl<sub>1</sub>.

When a radioactivity labeled phosphate moiety was transferred by the kinase to the beads-bound peptide, light emitted was measured in a scintillation counter.

The inhibition assay of Aurora-2 activity was performed in

20 96 wells plate according to the following protocol.

Kinase reaction: 8  $\mu$ M biotinylated peptide (4 repeats of LRRWSLG), 10  $\mu$ M ATP (0.5 uCi  $P^{17}g$ -ATP), 10  $\mu$ M Aurora2, 10  $\mu$ M inhibitor in a final volume of 60  $\mu$ l buffer (KEPES 50 mM pH 7.0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 1 mM DTT, 0.125 mg/ml BSA, 3 $\mu$ M

25 orthovanadate) were added to each well of a 96 0 bottom well plate. After 30 minutes at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 µl of bead suspension.

Stratification: 100 µl of CsCl2 7.5 M were added to each 30 well and let stand one hour before radioactivity was counted in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as \$ inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

(96)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48290

PCT/EPUI/06163

-37-

All compounds showing inhibition  $\geq$  60 % were further analyzed in order to study the potency of the inhibitor through IC50 calculation.

The protocol used was the same described above, except that serial dilution of the inhibitor was used. Experimental data were fitted by nonlinear regression using the following equation:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{20} - \log[I])}}$$

20

With  $v_b$  as the baseline velocity, v as the observed reaction velocity,  $v_o$  as the velocity in the absence of inhibitors, and [I] as the inhibitor concentration.

The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g. to humans, can be administered by the usual routes and the dosage level depends upon the age, weight, conditions of the patient and the administration route.

20 For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 10 to about 500 mg pro dose, from 1 to 5 times daily. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of

25 tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, or by intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion.

30

In addition, the compounds of the invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as

(97)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/O 01/HE290

PCT/F.P01/06763

radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-type agents, alkylating agents, antimotabolite agents, hormonal agento, immunological agents, interferon-type agents, cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors), metallomatrixprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosime kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-SGFR agents, antiangiogenesia agents, farnesyl transferase inhibitors, rasional transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdks inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

- 38 -

As an example, the compounds of the invention can be 15 administered in combination with one or more chemotherapeutic agents such as, for instance, taxane, taxane derivatives, encapsulated taxanes, camptothecin derivatives, anthracycline glycosides, e.g., doxorubicin, idarubicin, epirubicin, etoposide, navelbine, 20 vinblastine, carboplatin, cisplatin, estremustine, celecoxib, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, Herceptin, and the like, optionally within liposomal formulations thereof. If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage 25 range described above and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range. Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient (which can be 35 a carrier or a diluent).

(98)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W(1 01/HX290

PCT/EPB1/06763

- 39 -

The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following conventional methods and are administered in a pharmaceutically suitable form.

- 5 For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g. lactose, dextrose, saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch, lubricants, e.g. silics, talo, stearic, magnesium
- or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding
  10 sgents, e.g. starches, arabic gum, gelatin,
  methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl
  pyrrolidone; disaggregating agents, e.g. a starch, alginic
  , alginates or sodium starch glycolate; effervescing
  mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as
- 15 lecithin, polysorbates, laurylsulfates; and, in general, non-toxic and pharmscologically inactive substances used in pharmsceutical formulations. Said pharmsceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tabletting,
  20 sugar-ocating, or film-coating processes.
- The liquid dispersions for oral administration may be e.g. syrups, emulsions and suspensions.
  - The syrups may contain as carrier, for example, saccharose or saccharose with glycerin and/or mannitol and/or sorbitol.
  - The suspensions and the emulsions may contain as carrier, for example, a natural gum, agar, sodium alginate, pectin, mathylcallulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol.
- 30 The suspension or solutions for intrasuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. sterile water, olive oil, ethyl cleate, glycols, e.g. propylene glycol, and, if desired, a suitable amount of lidocaine bydrochloride. The solutions for intravenous injections or

(99)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/48290

PCT/EP01/06163

- 40 -

infusions may contain as carrier, for example, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous, isotonic seline solutions or they may contain as a carrier propylene glycol.

- 5 The suppositories may contain together with the active compound a pharmaceutically acceptable carrier, e.g. cocca butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester surfactant or lecithin.
- 10 The following examples illustrate but do not limit the present invention.

# Example 1

Preparation of N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-15 tetrahydrobenso[b] thien-2-yl] phenylacetamide (Compound 1) A mixture of commercially available 2-amino-3-carbamoyl-4.5.6.7-tetrahydrobenzo[b]thiophene (5 mg, 0.026 mmol), phenylacetic acid (7 mg, 0.05 mmol), N-hydroxybenzotriazole (8.5 mg, 0.065 mmol), and M-cyclohexylcarbodiimide-N'-20 methylpolystyrene (loading about 1.5 mmol/g resin, 50 mg) in dichloromethane (2ml)/dimethylformamide (0.5 ml) was agitated at 20°C for 170 h. Afterward trie-(2-aminoethyl)amine polystyrene (loading about 4 mmol/g resin 40 mg) was added for scavenging the hydroxybenzotriazole and the 25 excess of acid, and the agitation was maintained for additional 24 h. The resins were filtered, washed with dichloromethane, and the resulting solution was evaporated to give 15 mg of

Bluent A , aqueous solution of trifluoroacetic acid (0.01% v/v)

following conditions:

crude material. The reaction mixture was purified by 30 preparative high-pressure liquid chromatography using the

(100)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/98290		-41 -		PCT/KP01/D6763
Bluent B:	acetoni	trile		
Gradient :		Time (m)	4A	<b>t</b> B
	, <b>0</b>	(injection)	90	10
5	8		10	90
	10	(end)	10	90

Flow : 20 ml/m

Column: Waters Symmetry C18 19 x 50 mm

- Detector: mass spectrometer, electrospray ionization, positive mode.
- A liquid handler triggered by the mass spectrometer submatically collected the fractions containing the title compound. After evaporation of the solvent 3.4 mg of N-{3-cerbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo{b}thien-2-yl]phenylacetamide (colorless solid, [M+H]\* = 315) were obtained.
- 20 Analogously, by reacting the 3-amino-thiophene derivative of formula (II), as reported in table I, each of which easily obtainable from the commercially available carboxylic ester, with the commercially available carboxylic acids of formula (III), reported in table II, a 25 library of N-[3-carbamoyl-4,5-substituted-thieo-2-yl] amides of formula (I) was thus prepared.

  Representative compounds of the library are reported in table III.
- 30 Table III: representative library compounds:

n.	Compound	[M+H]
2	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7- tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]acetamide;	239
3	N-[3-carbamoyl-4.5.6.7- tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]propionamide;	253

(101)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/9529

PCT/F.PU1/06763

~ <u>.</u>		
4	N-[3-carbamoy]-4,5,6,7-	263
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]2-butynoic	
	amide;	
5	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	267
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)cyanoacetamide;	
6	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	265
-	tetrahydrobenzo[b]thien-2-	
	yl) cyclopropanecarboxamida;	
7	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	267
•		20,
_	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]isobutyramide; N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	279
В		279
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)3,3-	l
	dimethylacrylic amide;	<u> </u>
9	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	281
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-y1]2-	
	ketobutyramide;	
10	N- [3-carbamoy1-4, 5, 6, 7-	282
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]N,N-	1
	dimethylglycinamide;	
11	N- (3-carbamov1-4.5.6.7-	287
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-	
	chloropropionamide;	
12	N-[3-cerbamoy1-4,5,6,7-	291
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]imidazol-4-	
	carboxamide:	
	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	
13	M-[3-Carbamoy1.4,5,6,7-	290
	tetrahydrobenso[b]thien-2-y1]pyrrole-2-	
	carboxamide;	
14	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	293
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-	
	yl]cyclopentanecarboxamide;	
15	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	290
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]1-	
	cyanocyclopropanecarboxamide;	
16	N-[3-carbamoy]-4,5,6,7-	396
	tetrahydrobenzo(b) thien-2-yl)N-	
	acetylglycinamide;	
17	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	290
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]pyrrole-3-	
	carboxamide;	
	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	301
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)benzamide;	707
	N- [3-carbamoy1-4,5,6,7-	200
17		291
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-y1]4-	
	pyrazolecarboxamide;	
20	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	302
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]picolinic amide;	
21	N-[3-carbamoyl-4,5,5,7-	302
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]nicotinic amide;	

(102)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/8829

PCT/EPOI/06763

22	N-(3-carbamoy1-4,5,6,7-	302
	tetrahydrobenso(b)thien-2-yl]isonicotinic	ĺ
	amide,	1
23	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	303
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2-	
	pyrazinecarboxamide;	
	N-13-carpamovl-4.5.6.7-	304
24		304
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-methylpyrrole-	
	2-carboxamide;	
25	N-(3-carbamoy1-4,5,6,7-	305
	tetrabydrobenzo[h]thian-2-yl]3-mathyl-2-	i
	furoic amide;	
26	N-(3-carbamoy1-4,5,6,7-	306
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-y1)5-	
	methylisoxasole-4-carboxamide;	
27	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	306
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-	
	methylisoxazole-4-carboxemide;	
28	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-	307
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]thiophene-2-	, ,,
	carboxamide;	
26	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	307
23	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl}thiophene-3-	307
	carboxamide;	
30	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	308
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)dl-pyroglutamic	
	amide;	
31	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	308
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl 1-	
	(aminocarbonyl)-1-cyclopropanecarboxamide;	
32	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	315
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yllo-toluic amide;	
33	N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	306
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-y115-	
	methylisoxazole-3-carboxamide;	
34	M-[3-carbamoy1-4,5,6,7-	315
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]m-toluic amide;	
35	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-	306
	tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl]3-aminopyrazols-	500
	4-carboxamide:	
36	N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-	315
30	tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]p-toluic amide;	212
37	N-[3-carbamoy1-4,5,6.7-	317
37		517
	tetrahydrobenso[b]thien-2-yl]salicylio amide;	
38	N-[3-carbemoy]-4,5,6,7-	317
	tetrahydrobenzo[b]thien-2-y1]3-	
	hydroxybenzamide;	
39	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2- yi]cyclopentylacetamide;	295

(103)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/9829

PCT/EPUL/06763

40	N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thlen-2-y1]4- hydroxybensamide;	305
145	N-[3-carbamoy1-5-isopropyl-thien-2-yl]5-	305
1	norborgene-2-carboxamide;	
42	N-[3-carbamoy1-5-isopropyl-thien-2-yl]2-	307
1	fluorobenzamide;	
43	N-[3-carbamoy1-5-isopropy]-thien-2-y1]2-	297
1	imidazolidone-4-carboxamide;	ł
44	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-	307
i.,	fluorobenzamide;	ĺ
45	N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yllN'-	298
l	acetyl-dl-alaninamide;	
46	Di-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4-	307
	fluorobenzamide;	
47	N-[3-carbanoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]3-	299
	ureidopropionamide,	L
48	N-[3-carbamoyl-5-leopropyl-thlan-2-	309
	yllthiophene-2-acetamide;	
49	N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-	309
L_	yllthiophene-3-acetamide;	L
50	N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thlen-2-yl]3-	309
ļ	cyclopentylpropionamide;	<u></u>
51	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-	309
سيا	yllcycloheptenecarboxamide;	
52	N-[3-carbamoy1-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2-	311
<u></u>	dimethylhexanoic amide;	
53	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-	312
جن ا	(isopropylideneaminooxy) propionamide;	
54	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N,N-	312
ہے۔	dimethylauccinamic amide;	
55	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-	305
1	yllurocanic amide:	
56	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-	313
-	yl]phenylpropiolic amide; N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-	
137	m-[3-carbamoy1-5-18opropy1-thien-2-y1]2- methylpyrazine-5-carboxamide;	305
58	W-(3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]3-	314
28	cyanobenzamide;	214
50	N-[3-carbamoy1-5-lacpropy1-thien-2-y114-	314
( ),	cyanobenzamide;	341
60	N-[3-cerbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]N-	296
]	methyl-l-proline monohydrate;	
61	N-[3-carbanoyl-5-isopropyl-thien-2-	315
	yl]cinnamic amide;	
62	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3-(3-	316
	pyridyl)acrylic amide;	- 3-
63	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5-	308
l	dimethylisomagole-4-carboxamide:	
64	N-(3-carbamoyl-5-icopropyl-thien-2-yl)3-(4-	316
١	pyridyl) -acrylic amide;	

(104)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/4829

PCT/EPU1/06763

_		
1	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,3- dimethylbenzamida;	317
66	N-{3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl}2.4- dimethylbenzamide;	317
67	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5- dimethylbenzamide;	317
68	W-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,6-dimethylbenzamide;	317
69	M=[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]3,4-   dimethylbenzamide;	317
70	N-[3-carbamoyI-5-isopropyl-thian-2-yl[3,5- dimethylbenzanide;	317
71	N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2- ohenylpropionamide:	317
72		317
73	W-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-   carbamyl-dl-alpha-amino-n-butyramide;	313
74	N-[3-carbampy1-5-isopropy1-thien-2-y1]o- tolylacetamide;	317
75	3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]m-  tolylacetamide;	317
76	N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thian-2-y1]p- tolylacetamide;	317
77	w-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]3- pyridinepropionamide;	318
78	[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]o-anisic	353
79	m-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3- methylsalicylic amide;	353
80	methylsalicylic amide; methylsalicylic amide;	353
81	metrylealicylic amide; N-[3-carbemoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5- methylealicylic amide;	353
82	methoxybenzamide; methoxybenzamide;	353
83	methoxypenramide; N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy- [4-methylbenzamide;	353
84	N-(3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-y1[p-anisic pmide;	353
85		353
86		353
87	hydroxyphenylacetamide; hydroxyphenylacetamide;	353
86	hydroxyphenylacetamide; N-[3-carbacoyl-5-phenyl-thien-2-yll4- hydroxyphenylacetamide;	353
89	mandelic amide;	353

(105)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/48290

PCT/P:P01/06763

	N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-	353
	o-toluic amide;	
91	N-(3-carbaroyl-5-phenyl-thien-2-yl]alpha-	355
	fluorophenylacetamide;	
92	N-[3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-y1]2-	355
	fluorophenylacetamide,	
93	N-[3-carbamoy1-5-phanyl-thien-2-yl]3-	355
	fluorophenylacetamide:	555
04	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-	355
,,	fluorophenylacetamide;	333
-	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-	355
77	thienyl)acrylic amide;	333
~-	IN-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(3-	355
96		355
	thienyl)-acrylic amide;	
97	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thian-2-yl]3-(2-	357
	thienyl)propanoio amide;	
	N-[3-carbamcyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-	357
	chlorobenzamide;	
99	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-	357
	chlorobenzamide;	
100	N-[3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yl]4-	357
_ :	chlorobenzamide;	
101	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N-	358
	propylmaleamic amide;	
102	N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yllN'-acetyl-	358
	dl-allylglycinamide;	
103	N- (3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yllN'-acetyl-	358
	dl-prolinamide;	-50
104	N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yll3-(1-	358
	piperidine) propionamide;	330
105	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yll2-	358
-45	chloronicotinic amide;	250
100	W-[3-carbamov1-5-phenyl-thien-2-yl]6-	358
	w-[3-carpamoy1-5-pheny1-thien-2-y1]6- chloronicotinic amide:	728
	N-[3-carbamov1-5-phenyl-thien-2-v1]N-	
107		360
	(acetoacetyl)glycinamide;	
108	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]N'-acetyl-	360
	dI-valinamide:	
109	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-alanyl-	361
	dl-alanine;	
110	N-[3-oarbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]indole-6-	362
	carboxamide:	
	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-	363
	yl]benzofuran-2-carboxamide;	
112	N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]1-phenyl-	363
	1-cyclopropenecarboxamide:	
113	N-[3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-	357
	yl]cycloheptylacetamide:	•••
		<del></del>
114	N-[3-caroamoy1-5-pheny1-thien-2-y1]alpha-	363

(106)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01AHEES

PCT/EP01/06763

115	N-[3-carbamoyl-5-pbenyl-thien-2-yl]2- acetylbenzamide;	365
1336	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-	379
1	acetylbenzamide	3/9
1117	N- [3-carbsmoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric	379
j	amide;	
118	N-[3-carbamoyl-5-benzy]-thisp-2-yl]3-	379
1	hydroxycinnamic amide;	
119	N-13-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-vl)4-	379
J	hydroxycinnamic amide;	
120	N-(3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1]p-coumaric	379
1	amide:	• • •
121	N-[3-carbamoy1-5-benzyl-thien-2-yl]4-	379
1	isopropylbenzamide;	3.2
122	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5-	379
1	xylyl)acetamide;	2
123	N-[3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1]phthalamic	380
1	amide:	300
1224	N-[3-carbemoy1-5-benzy1-thiep-2-y1]N-	373
1	carbamoylmaleamic amide	373
175	W-[3-carbamoyl-5-bensyl-thien-2-yl]3-	380
123	dimerhylaminobenzamido:	360
132	N-[3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1]4-	180
120	dimethylaminobenzamide;	380
1177	N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl[2-	
119,	dimsthylaminobenzamide;	380
1	N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-	
128		375
1.00	carbamyl-dl-norvalinamide;	
123	N-[3-carbamoy1-5-benzy1-thian-2-	381
1-22	yllpiperonylic amide;	
	N-[3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1]N-	375
<u> </u>	carbamyl-dl-valine;	
131	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alpha-	381
جيبا	fluorocinnamic amide;	
	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-	381
125	4-methylbenzamide;	
133	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2-	376
٠	carboxamida;	
134	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxy-	381
	3,5-dimethylbenzamide;	
135	W-[3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1]indole-3-	376
يــا	carboxamide;	
136	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-	381
	yllbenzyloxyacetAmida;	
137	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yllindole-5-	376
	carboxamide;	
138	N-[3-Carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-	346
	dimethylaminobutyramide;	
139	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-	376
L_	carboxamide;	
-		

(107)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/827X

PC\*T/E:PU1/06763

140	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3- methoxysalicylic amide;	383
1.43	M-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-	383
	methoxysalicylic amide;	303
142	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-	383
	methoxysalicylic amide:	1
143	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-	377
	benzimidazolecarboxamido;	
144	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxy-	363
i	4-methoxybenzamide:	303
145	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-	377
	3-carboxamide,	
146	N-[3-carbamov1-5-benzv1-thien-2-v1]vanillic	383
	amide;	
147	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-	385
	hydroxyphenoxyacetamide;	
140	N-[3-carbamoyl-5-bensyl-thien-2-yl]6-	383
1230	methoxysalicylic amide;	303
140	W- (3-carbamoy1-5-benzy1-thien-2-y1)4-	341
243	imidazolescetamide;	341
125	N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)N-(2-	200
720		384
	furoyi)glycinamide; W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-	
151		379
	carboxypurine;	
1.52	N-[3-carbamcyl-5-benzyl-thien-2-yl]beta-	384
	maleimidopropionamide;	
153	N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3,4-	385
	dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2h-pyran-6-	
	carboxamide;	
154	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	400
	yl]1-acetylpiperidine-4-carboxamide;	
155	N-(3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	401
	yl]1-naphthoic amide;	
156	N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl) -thien-2-	401
	yl]2-naphthoic amide;	
157	N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	401
	yl]4-chlorosalicylic amide;	
158	N- (3-carbamoy1-5-(I-phenylethyl)-thiem-2-	401
	yl]5-chlorogalicylic amide;	
159	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	401
	yll3-chloro-4-hydroxybenzamide;	
160	N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thiog-2-	401
	yll3-chlorosalicylic amide;	
161	N-(3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	402
	ylln'-acetyl-hydroxyproline;	
162	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	402
202	yl]quinaldic amide;	402
163	N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	402
103	yl)quinoline-3-carboxamide;	402
	NTIdarmaria-2-rervoval(TOS)	

(108)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/9829

PCT/F.P01/06763

164 N. (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl) quinclino-4-carboxamide, 165 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 1-imoquinol inecorboxamide, 166 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl] quincline-6-carboxamide; 167 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl) quincline-8-carboxamide; 168 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 6-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8-acetamidohexanoic amide; 169 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8-acetamidohexanoic amide; 170 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8', N', di-n-propyl-1-alaninamide; 171 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8', acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8', acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8', acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 8', acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2- yl] 6', acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thlen-2-
165 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)1-imoquinolinecarboxamids; 166 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)quinoline-6-carboxamide; 167 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)quinoline-8-carboxamide; 168 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)6-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)6-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]8'-acetyl-dl-leucinamide; 170 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N', N'-di-n-propyl-1-alaninamide; 171 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N. [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]Compline-4-carboxamide;
13 - ianoquinolinecorboxamidn    166   N-   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     17     (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     18   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   402     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (3 - carbamoyl - 5 - (1 - phenylethyl) - thien-2-   403     19   (4 - carboxamide)   19   19   19   19     19   19   19
166 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-ylquinollina-6-carboxamide;   167 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinollina-8-carboxamide;   402 yl]quinollina-8-carboxamide;   402 yl]quinollina-8-carboxamide;   402 yl]6-acetamidohaxanoic amide;   402 yl]8'-acetyl-dl-leucinamide;   402 yl]8'-acetyl-dl-leucinamide;   403 yl]8'-acrboxamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]8'-acrboxamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]8'-alpha-acetyl-l-asparaginamide;   403 yl]8'-alpha-acetyl-l-asparaginamide;   403 yl]8'-alpha-acetyl-1-asparaginamide;   403 yl]cinnoline-4-carboxamoide;   403 yl]cinnoline-4-carboxamide;   403
yl quirollne-6-carboxamide;  167 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl quinoline-8-carboxamide;  168 N-[3-carbamoyl-5-[1-phenylethyl]-thien-2- yl s-acetamidohaxanoic amide;  169 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl N-acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl N-acarbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl N',N'-d-i-n-propyl-1-alaniamide;  171 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide;  172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl cinoline-4-carboxamide;
167] N. [3-carbamoy] -5 - (1-pbenylethyl) -thien-2-yl) quinoline-9 -carboxamide; 168 N. [3-carbamoy] -5 - (1-phenylethyl) -thien-2-yl] 6-acetamidohaxanoic amide; 168 N. [3-carbamoy] -5 - (1-phenylethyl) -thien-2-yl] B'-acetyl-dl-leucinamide; 170 N. [3-carbamoy] -5 - (1-pbenylethyl) -thien-2-yl] N', N'-di-n-propyl-1-alaninamide; 171 N. [3-carbamoy] -5 - (1-pbenylethyl) -thien-2-yl] N', N'-di-n-propyl-1-alaninamide; 172 N-[3-carbamoy] -5 - (1-pbenylethyl) -thien-2-yl] N'-alpha-acetyl-1-asparagiramide; 172 N-[3-carbamoy] -5 - (1-pbenylethyl) -thien-2-yl] cinnoline-4-carboxamide;
yl]quinoline-8-carboxamide;  168 N-[3-carbamoyl-5-{I-phenylethyl}-thien-2- yl]6-acetamidohaxanoic amide;  169 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N-acetyl-dl-leucinamide;  170 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N',N'-di-n-propyl-1-alaniamide;  171 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide;  172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]cinnoline-4-carboxamide;  403 yl]cinnoline-4-carboxamide;
168 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] 6-acetamidohaxanoic amide; 169 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] B'-acetyl-dl-leucinamide; 170 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] N', N'-di-n-propyl-1-alaninamide; 171 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N. [3-carbamoyl-5- {1-phenylethyl}-thien-2- yl] Cimpoline-4-carboxamide;
V1 6-acetamidohexanolc anide;   169 N- (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-y1)8'-acetyl-d1-leucinamide;   170 N- (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-y1)N',N'-di-n-propyl-1-alaninamide;   171 N- (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-y1)8'-alpha-acetyl-1-asparaginamide;   172 N- (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-y1)einnoline-4-carboxamide;   403 y1 einnoline-4-carboxamide;   404   405   405   406   407
159 N. (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl) W'-acetyl-dl-leucinamide; 170 N. (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl) N', N'-di-n-propyl-l-alaninamide; 171 N. (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl) N'-alpha-acetyl-l-asparaginamide; 172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl) cinnoline-4-carboxamide; 403 yl) cinnoline-4-carboxamide;
V1 N'-acetyl-dl-leucinamide;
170 N-[3-carbamoy]-5-(1-pbenylethyl)-thien-2- yl]N',N'-di-n-propyl-1-alaninanida;   171 N-[3-carbamoy]-5-(1-pbenylethyl)-thien-2- yl]N'-alpha-acetyl-1-asparagiramide;   172 N-[3-carbamoy]-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]cianbinoline-4-carboxamide;
yllN',N'-di-n-propyl-1-alaninamids; 171 N [3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl)N'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl[cimoline-4-carboxamide; 403
171 N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yllN'-alpha-acetyl-1-asparaginamide; 172 N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yllcinnoline-4-carboxamide;
Vl. N'-alpha-acetyl-l-asparaginamide; 172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenyl-thyl)-thian-2- yllcinnoline-4-carboxamide;
172 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yllcinnoline-4-carboxamide; 403
yllcinnoline-4-carboxamide;
Pricemorne-r-carpoxamice;
173 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 403
173 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 403 yl]2-quinoxalinecarboxamide;
174 N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 403
y1]3-mothylindene-2-carboxamide;
175 N-(3-carbamoy1-5-(1-phenyletbyl)-thien-2- 404
yll1-methylindole-2-carboxamide;
176 N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 404
yll1-methylindole-3-carboxamide;
177 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 405
yllindazolone-4-carboxamide;
178 N-(3-carbamoy1-5-(1-phenyletbyl)-thien-2- 405
yll3-oxo-1-indancarboxamide;
179 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 405
yll1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoic amide;
180 N-[3-carbamcyl-5-(1-phenylothyl)-thien-2-   405
yl]2-indanylacetamide;
181 N- [3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-   369
yl]1-methyl-4-imidazole-acetamide;
182 N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 370
yl]arecaidinamide;
183 N-(3-carbamcyl-5-(1-pherrylethyl)-thien-2- 407
yl)3-benzoylpropionamide;
184 N-(3-carbamoy1-5-(1-phenylethy1)-thien-2- 407
yl]4-methoxycinnamic amide;
185 N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- 407
yl]2-methoxycinnamic amide;
186 N-(3-carbamoyl-5-(1-phanylethyl)-thien-2- 407
yl)benso(b)thiophene-2-carboxamide;
187 N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethy1)-thien-2- 407
y1)2-1sopropy1-2-phenylacetamide;
188 M- (3-carbamoyl-5- (1-phenylethyl)-thien-2- 408 yl]N'-acetylanthranilic amide;

(109)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/HR29

PCT/KP01/06763

189	N-(3-carbamoy1-5-(1-phonylethy1)-thien-2- y1]4-acetamidobenzamide/	108
	75.14	
190	N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2- yl]hippuric amide;	408
101	N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-	406
174	yl)3-acatamidobenzamide;	•00
303	N-[3-carbamoyl-4,5-diwethyl-thien-2-yl]3,4-	333
192	methylenedioxyphenylacetamide;	333
102	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-	333
177	m-ty-carbandyr-s, y-disconyr-chien-z-	333
104	yllnicotinuric amide, N-{3-carbamoyi-4,5-dimathyl-thien-2-yl]4-	333
134	isopropoxybenzamide;	333
105	A-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-	298
133	(disthylamino) propionamide;	2,50
106	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-	335
	dimethoxybenzamide;	, ,,,,
107	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-	335
1	dimethorphen zamide.	1 22
190	dimethoxybenzamide; N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-	335
0	dinethoxybenzamide;	1 333
100	N-[3-carbamoy1-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5-	335
173	dinethoxybenzamide;	1 333
200	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-	335
200	methoxyphenoxyacetamida;	333
201	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-	337
201	thymineacetemide;	1 331
202	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-	328
	ivilindole-3-acetamide:	320
202	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-	337
203	thenoyl)-propionamide;	, ,,,
204	N-[3-carbamoy1-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-	339
	chloro-4-methoxybenzamide;	337
20F	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thlen-2-yl]5-	328
203	methylindole-2-carboxamide;	, ,,,,
206	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-	339
	chloro-2-methoxybenzamide;	1 337
207	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2-	340
,	carboxyphenyl)pyrrole;	-**
208	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-[1-	34D
_43	H-pyrrol-1-yl) benzamide;	
209	N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-	342
,	methyl-3-indoleacetamide;	
210	N-[3-carbamoy1-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-	329
	methyl-Ih-benzimidazole-S-carboxamide;	1
21,7	N-13-carbamoy1-4.5-dimethyl-thien-2-vll2-	1 343
211	N-{3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl}2- (trifluoromethyl}benzamide;	343
	<pre>in-[3-carbemoy1-4,5-dimethy1-thion-2-y1]2- (trifluoromethy1)benzamide; N-[3-carbemoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1]3-</pre>	343
212	(trifluoromethyl) benzamide; N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3- (trifluoromethyl) benzamide;	
212	(trifluoromethyl) benzamide;	

(110)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W(J 01/H1290

PCT/KP01/06763

214 9-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-| 214 B - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)chromone-2-carboxamide;
| 215 N - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)5-bydroxyindole-2-carboxamide;
| 216 N - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)chromone-3-carboxamide;
| 217 N - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)3-bydroxy-2-quinoxolinecarboxamide;
| 218 N - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)1-phenyl-1-cyclopentanecarboxamide;
| 219 N - (3 - carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)2,3-dimethyl-thien-2-yl]3,3-dimethyl-thien-2-yl]3,3-dimethyl-thie | 219 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3-dichlorobenzamide;
| 220 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4-dichlorobenzamide;
| 221 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5-dichlorobenzamide;
| 222 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6-dichlorobenzamide;
| 223 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,6-dichlorobenzamide;
| 223 N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4-dichlorobenzamide; 223 N - (3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1]3,4-dichlorobensamide;
224 N - (3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1]3,5-dichlorobensamide;
225 N - (3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1)4-oxopheny1amino-2-butenoic amide;
226 N - (3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1)4-oxophenylamino-2-butenoic amuce;
226 N. [3-carbamoy]-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4[dimethylamino]cinnamic amide;
227 N. [3-carbamoy]-4,5-dimethyl-thien-2-yl]N'chloroacetyl-dl-2-amino-n-butyramide;
228 N. [3-carbamoy]-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4methylenedioxycinnamic amide;
229 N. [3-carbamoy]-4,5-dimethyl-thien-2-yl]7metboxybenzofuran-2-carboxamide;
230 N. [3-carbamoy]-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4benzoylbutyramide;
231 N. [3-carbamoy]-4-methyl-thien-2-yl]N'benzoylbutyramide;
232 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'benzoyl-beta-alaninamide;
233 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'benzoyl-dl-alaninamide;
234 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'benzoyl-dl-alaninamide;
235 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'methylhippuric amide;
236 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'methylhippuric amide;
237 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'methylhippuric amide;
238 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'methylhippuric amide;
238 N. [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]Ohydroxyhippuric amide; | 236 N-[3-carbamoy1-4-metny1-thien-2-y1]0-hydroxyhippuric amide; | 237 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]N'-(furan-2-y1-3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1](3,5-dimethoxypheny1)aoetamide; 

- 51 -

(111)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/E01/06163

- 52

239 N= [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5- dimethoxy-4-methylbenzomide; 240 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl][2,4- dimethoxy-phenyl]-acetamide; 241 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-{2- thienoyl] butyramide; 242 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- (methylsulfonyl)benzamide; 243 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- (methylsulfonyl)benzamide; 244 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- indolepropionamide; 245 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- (methylsulfonyl)benzamide; 245 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- (methylsulfonyl)benzamide; 246 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2- (methylsulfonyl)benzamide; 247 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2- (methylsulfonyl)benzamide; 248 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- sulfonamidobenzamide; 249 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylsymzole-4-carboxamide; 250 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylisoxasole-4-carboxamide; 251 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- 5-(1-pyrrol-1-yl)benzamide; 252 N=[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 3-phenyl-1-2,3-trisocle-5-carboxamide; 342 2-phenyl-1-2,3-trisocle-5-carboxamide;
240 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl] [2,4-dimethoxy-phenyl] -acetamide; 241 N-[3-carbamoyl-6-methyl-thien-2-yl]5-[2-thienoyl] butyramide; 242 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-(methyl) ultifonyl] benzamide; 243 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl ultifonyl] benzamide; 244 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indolepropionamide; 245 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indolepropionamide; 246 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indoleacetamide; 247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-328 indoleacetamide; 248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-328 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-indoleacetamide; 249 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-methyl-328 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-methyl-329 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-321 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-322 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-342 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-35-(1-b-pyrrol-1-yl)bonzamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-342
dimathoxy-phenyll-acetamide; 241 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-{2-thiencyl}butyramide; 242 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-{339} (methylsulfonyl)benzamide; 243 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-{39} yl)phenylsulfonylacetamide; 244 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-4-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-14-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-14-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-14-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3-indoleacetamide; 247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-{39} (methylsulfonyl-15-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-15-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-15-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-16-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-16-methyl-thien-2-yl]3-{39} (methylsulfonyl-4-methyl-thien-2-yl]3-methyl-3-39 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-methyl-3-39 Son N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-methyl-3-39 Son N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-3-3-10-1-yl]3-methyl-thien-2-yl]3-methyl-3-3-2-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-
241 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-[2-thienoyl] butyramide; 242 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-[339-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-[324] N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-[328] yl] phenylaulfonylacetamide; 244 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-[328] indolepropionamide; 245 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-[339] (methylaulfonyl] bonzamide; 246 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-[328] 247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-[339] (methylaulfonyl] bonzamide; 248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-[39] (methylaulfonyl] bonzamide; 248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-[340] N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-[340] 1-phenyl[pyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-[342] 3-phenyl[eoxazole-4-carboxamide; 251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-[5-(1-b-pyrrol-1-yl]]bonzamide; 252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-[342] 342
thiencyl) butyramide;  242 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- (mathylsulfonyl)benzamide;  243 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- (yl) phenylsulfonylacetamide;  244 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- indolepropionamide;  245 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3- (methylsulfonyl)bonzamide;  246 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl- 3-indoleacetamide;  247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl- 3-methylsulfonyl)benzamide;  248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- sulfonamidobenzamide;  249 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylpyrazole-4-carboxamide;  250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylieoxasole-4-carboxamide;  251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- [5-(1-b-pyrrol-1-yl])bonzamide;  252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- [525 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-y
(methylaulfonyl)benzamide;
243 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] phenyleulfonylacetamide; 244 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3- infolepropionamide; 245 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3- [methy1sulfony1] bonzamide; 246 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 2- 3-indoleacetamide; 247 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 2- [methy1sulfony1] benzamide; 248 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 4- sulfonamidobenzamide; 249 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 5-methy1- 1-pheny1pyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 5-methy1- 3-pheny1foxazole-4-carboxamide; 251 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 2-hydroxy- [5-(1-b-pyrrol-1-y1)] bonzamide; 252 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1] 3-methy1- 342
yl phenylaulfonylacetamide;
244 %-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]3- indolepropionamide; 245 M-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]3- (methy1sulfony1:bonzamide; 246 M-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]2-methy1- 3-Indoleacetamide; 247 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]2- (methy1sulfony1)benzamide; 248 M-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]4- sulfonamidobenzamide; 249 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]5-methy1- 1-pheny1[pyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]5-methy1- 362 Sh-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]2-hydroxy- 5-(1-b-pyrrol-1-y1)bonzamide; 251 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]2-hydroxy- 525 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]3-methy1- 325 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]4-methy1- 342
indolepropionamide;   339   (methyleulfonyl)bonzamide;   328   3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-   328   3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-   328   3-findoleocetanide;   328   3-findoleocetanide;   339   (methyleulfonyl)benzamide;   348   3-findoleocetanide;   349   3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-   340   3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-   341   1-phenylpyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-carboxamide;   3-phenylfonyrazole-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-   342   3-phenylfonyrazole-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-thien-2-
245 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]3- [methy1gulfony1]benzamide; 246 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]2-methy1- 247 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]2- (methy1gulfony1]benzamide; 248 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]4- sulfonamidobenzamide; 249 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]5-methy1- 1-pheny1pyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]5-methy1- 3-pheny1ieoxazole-4-carboxamide; 251 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]2-hydroxy- 5-(1 b-pyrrol-1-y1)benzamide; 252 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]3-methy1- 352 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]3-methy1- 352 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]3-methy1- 352 N-[3-carbamoy1-4-methy1-thlen-2-y1]3-methy1- 342
[methyleulfonyl]benzamide; 246 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl- 3-indoleacetanide; 247 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2- [methylsulfonyl]benzamide; 248 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- sulfonamidobenzamide; 249 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylisoxasole-4-carboxamide; 251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- 5-(1-b-pyrrol-1-yl]benzamide; 252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 352 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 352 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 342
3-indoleacetanide; 247 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]2- (methylsulfonyl)benzamide; 248 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4- sulfonanidobenzamide; 249 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylfoxazole-4-carboxamide; 251 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- 5-(1-b-pyrrol-1-yl)benzamide; 252 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 352 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 342
3-indoleacetanide; 247 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]2- (methylsulfonyl)benzamide; 248 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4- sulfonanidobenzamide; 249 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylfoxazole-4-carboxamide; 251 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- 5-(1-b-pyrrol-1-yl)benzamide; 252 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 352 N [3-carbaroyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 342
[methylsulfonyl]benzamide; 248 h: [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4- sulfonamidobenzamide; 249 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl- 3-phenylisoxasole-4-carboxamide; 251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy- [5-(1 b-pyrrol-1-yl]benzamide; 252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 352 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 342
248 h [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-  ### ### ### ### ### ### ### ### ### #
sulfonamddobenzamide; 249 N- [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-   1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-   3-phenylleoxasole-4-carboxamide;   251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-   5-(1 b-pyrrol-1-yl]benzamide;   252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-   342
sulfonamddobenzamide; 249 N- [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-   1-phenylpyrazole-4-carboxamide; 250 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-   3-phenylleoxasole-4-carboxamide;   251 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-   5-(1 b-pyrrol-1-yl]benzamide;   252 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl-   342
1-phenylpyrmzole-4-carboxamide; 250 N-(3-carbomoyl-4-methyl-thien-2-yll5-methyl- 3-phenyl1soxazole-4-carboxamide; 251 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yll2-hydroxy- 5-(1 b-pyrrol-1-yll)benzamide; 252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yll4-methyl- 342
1-phenylpyrmzole-4-carboxamide; 250 N-(3-carbomoyl-4-methyl-thien-2-yll5-methyl- 3-phenyl1soxazole-4-carboxamide; 251 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yll2-hydroxy- 5-(1 b-pyrrol-1-yll)benzamide; 252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yll4-methyl- 342
3-phenylieoxasole-4-carboxamide; 251 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)2-hydroxy- 5-(1 b-pyrrol-1-yl)bensamide; 252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)4-methyl- 342
3-phenylieoxasole-4-carboxamide; 251 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)2-hydroxy- 5-(1 b-pyrrol-1-yl)bensamide; 252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)4-methyl- 342
5-(1 b-pyrrol-1-yl)bensamide; 252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)4-methyl- 342
252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-methyl- 342
252 N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)4-methyl-
2-pacity1-1,2,3-tilasois-5-tailoxamine;
253 N- (3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)N'-acetyl- 346 dl-phenylglycinamide;
254 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3- dimethoxycinnamic amide,
255 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thleu-2-yl]2- 329
benzimidazolepropionamide;
256 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,5- 347
dimethoxycinnamic amide;
257 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,4- 347
dimethoxycinnamic amide;
258 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5- 347
dimethoxycinnamic amide;
259 M-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4- 347 dimethoxycinnamic amide:
260 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(3,4- 349
dimethoxyphenyl) propionamide:
261 N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]9- 349
fluorenecarboxamide,
fluorenecarboxamide; 262 N-[3-carbamoyl-4-mathyl-thien-2-yl]6- 349
fluorenecarboxamide; 262 N- [3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl] 6- chloro (2H) -1-benzopyren-3-carboxamide;
fluorenecarboxamide,

(112)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/8220

PCT/EPU1/06763

- 53

264	N- (3-carbanny1-4-methy1-thien-2-y1)5- methoxyindole-2-carboxamide;	330
265	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3,4- trimethoxybenzamide;	351
266	N- (3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1)5- hydroxyindole-3-acetamide;	330
267	N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4,5- trimethoxybenzamide;	351
268	N-{3-carbamoyl-6-methyl-4.5,6,7- tetrahydrothieno{2,3-clpyridin-2-yl]3,4,5- trimethoxybenzamide;	406
269	N-{3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]2,4,6- trimethoxybenzamide;	406
270	N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]3- chlorobenzo[b]thiophene-2-carboxawide;	406
	N-(3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-0]pyridin-2-y1]3- (phenylaulfony1)propionamide,	408
	N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4- toluenesulfonylacetamide;	408
	N-[3-carbemoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4- methylsulfonylphenylacetamide;	408
	N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl)5- fluoroindole-3-acetamide;	387
<del>1</del> 75	N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl)3- phthalimido-propionamide;	413
	N-(3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]5- methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;	417
	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno(2,3-c]pyridin-2-yl]5- methoxy-1-indanone-3-acetamide;	414
	N-{3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno{2,3-c}pyridin-2-yl}5-{4- chlorophenyl}-2-furoic amide;	416
	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]6- chlorokymurenic amide;	417
	N- (3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(4- chloropheny])maleamic amide,	419
281	N-(3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-y1)א'-p- tosylglycinamide;	423

(113)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/98290

PCT/F.P01/06763

- 54

200	N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	389
202	itetrahydrothieno[2,3-o]pyridin-2-yl]5-	1 389
ŀ	chloroindole-2-carboxamide;	ł
283	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	435
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-(1-	1
	naphthyl)maleamic amide;	٠
284	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	442
	tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]3-	1
	iodobenzamide;	
285	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	442
	tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]4-	
	iodobeuzamide;	
286	M-[3-carbamoyl-6-methyl-4.5.6,7-	449
	tetrahydrothieno(2,3-c]pyridin-2-yl]N-m-	1
	tolylphthalamic amide;	
287	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	391
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-	ł
	acetyl-dl-histidine;	
288	N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	452
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-	
	acetamino-6-bromobenzamide;	
289	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	452
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-	l
	acetamido-5-bromobenzamide;	
290	N- (3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	456
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]2-	
	iodophenylacetamide;	1
291	N-(3-carbamoy1-6-methy1-4.5.6.7-	456
	tetrahydrothieno(2,3-c)pyridin-2-yl]4-	I
	iodophenylacetamide;	
292	N-(3-carbamoy1-6-methy1-4.5,6.7-	460
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]8-[3-	
	carboxamidopropyl)-1,3-dimethylxanthine,	ĺ
293	N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	462
	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]7-	
	bromokymurenic amide;	
294	N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	463
•	tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-	103
	benzoyl-dl-phenylalaninamide.	
295	N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-	397
-,,	tetrahydrothieno(2,3-c]pyridin-2-yl]indole-3-	391
	Dutyramide;	
206	N- (3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-	
4 30	tetrahydrothieno[2,3-c)pyridin-2-yl]4-	403
	shlornindala 1 assh11	
	chloroindole-3-acetamide;	

(114)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/8220 PCT/P.P01/06363 - 55 -

297 N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7- tetrabydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]dl-	408
desthiopiotin,	-
298 N- (3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7- tetrabydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]4,6- dichloroindole-2-carboxamide;	424
299 N-[3-carbamoyl-6-mathyl-4,5,6,7- tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]w'- benzoyl-histidingmide	453

(115)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/98290

PCT/KP01/06763

#### - 56 -CLADES

 A method for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamidothiophene derivative represented by formula (I):

wherein

10 R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl or aryl C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form a -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(NR<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- group to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; and R<sub>4</sub> is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group;

R, is a group, optionally further substituted, selected

20 from

i) straight or branched  $C_1-C_0$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_2-C_6$  alkynyl or  $C_3-C_6$  alkylcarbonyl;

ii) aryl;

iii) 3 to 7 membered carbocycle;

25 iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(116)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PC\*T/KPU1/06763

 The method of claim 1 wherein the disease caused by and/or associated with an altered protein kinsse activity is a cell proliferative disorder selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral
 infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders

- 57 -

- 3. The method of claim 2 wherein the cancer is selected from carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of lymphold or myeloid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratocarchoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.
- The method of claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected from benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated
   with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomarulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.
- The method of claim 1 which provides tumor
   angiogenesis and metastasis inhibition.
- 6. The method of claim 1 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one 30 cytostatic or cytotoxic agent.
  - 7. The method of claim 1 wherein the mammal in need thereof is a human.

(117)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WO 01/98290

PCT/EPUL/06763

- 58

8. The method of claim 1 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are selected, each independently, from hydrogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl or optionally substituted aryl or aryl  $C_2$ - $C_4$  alkyl groups and  $R_1$  is as defined in claim 1.

9. The method of claim 1 wherein  $R_2$  and  $R_3$ , together, form a  $-(CH_2)_{\pi^-}(NR_4)_{\pi^-}(CH_3)_{\pi^-}$  group, n is 0 or 1,  $R_4$  if present is  $C_1-C_4$  alkyl, m, p and  $R_3$  are as defined in claim 1.

10. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (I):

wherein

10

15 R, and R, are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C.-C. alkyl or aryl C.-C. alkyl; or, taken together with the thiophene bond to which they are linked, R. and R. form a -(CH.). (NE.). (CH.). group wherein m and p ere, each independently, an integer form 1 to 3, n is 0 or 1 and mentp is an integer from 3 to 5; and R. is hydrogen or an optionally substituted straight or branched C.-C. alkyl group;

R<sub>3</sub> is a group, optionally further substituted, selected

25 from:

i) straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl;

ii) aryl;

iii) 3 to 7 membered carbocycle;

(118)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PC"T/E:P01/06763

- 59

- iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 11. The compound of claim 10 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are selected, each independently, from hydrogen,  $C_1$ - $C_4$  alkyl or optionally substituted aryl or aryl  $C_2$ - $C_4$  alkyl groups and  $R_3$  is as defined in claim 10.
- 10 12. The compound of claim 10 wherein  $R_1$  and  $R_2$ , together, form a  $-(CH_2)_{n^-}(NR_4)_{n^-}(CH_2)_{p^-}$  group, n is 0 or 1.  $R_4$  if present is  $C_1-C_4$  alkyl, w, p and  $R_2$  are as defined in claim 10.
- 15 13. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ia)

wherein Rz is as defined in claim 10.

20 14. A 3-zminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (1b)

(119)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/48270

PCT/EP01/06763

.

wherein R<sub>1</sub> is as defined in claim 10; provided that R<sub>2</sub> is other than methyl, phenyl, 2-carboxyethyl, 2-thienyl, 2-furyl, pyrrolidin-1-yl-methyl or piperidyl-1-yl-methyl.

5 15. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ic)

wherein R2 is as defined in claim 10.

10 16. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Id)

wherein R<sub>2</sub> is as defined in claim 10.

15 17. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Is)

(120)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EPU1/06763

wherein  $R_3$  is as defined in claim 10; provided that  $R_3$  is other than n-propyl, n-butyl or optionally further substituted nitrophenyl.

- 61 -

5 18. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (If)

wherein R, is as defined in claim 10.

10 19. A 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene derivative represented by formula (Ig)

wherein  $R_3$  is as defined in claim 10, provided that  $R_3$  is other than ethoxycarbonyl, echoxycarbonylmethyl or 15 methylcarbonylmethyl.

20. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

(121)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98270

PCT/KP01/06763

with each one of the carboxylic acids listed in table II.

21. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

with each one of the carboxylic acids listed in table Il other than acetic, benzoic or thiophene-2-carboxylic acid.

22. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

15 with each one of the carboxylic acids of table II.

23. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

(122)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48270

PC\*T/F.PU1/06763

NH<sub>2</sub>

with each one of the carboxylic acids of table II.

24. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

with each one of the carboxylic acids of table II.

10 25. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

with each one of the carboxylic acids of table II.

26. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

(123)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/98290

PCT/F.P01/06763

with each one of the carboxylic acids of table II.

27. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

with each one of the carboxylic acids of table II.

10 28. Any specific 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene which is obtainable through a process comprising reacting the 2-amino-thiophene derivative of formula (II) below

with each one of the carboxylic acids of table II.

29. The compound of formula (I) according to claim 10, optionally in the form of a pharmacoutically acceptable salt, selected from the group consisting of:

w-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2 yl]phenylacetamide;

 W-{3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2y1)acetamide; (124)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/4K270

PCT/EPDI/06763

- 65 -

- N-[3-carbaroyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2yl]propionamide;
- 4) N-{3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2butymoic amide;
- 5 5) N-(3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thien-2yl}cyanoacetamide;
  - 6) W-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrabydrobenzo[b] thism-2yl]cyclopropanecarboxamide;
  - 7) W-[1-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
- 10 yl]isobutyramide;
  - 8) N-[3-carbamoyl-4.5.6,7-tetrahydrobenzo(b]thien-2-yl]3,3dimethylacrylic amide;
  - 9) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2ketobutyramide;
- 15 10) N-{3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N,N-dimethylglycinamide;
  - II) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-
  - chloropropionamide;
    12) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thien-2-
- 20 yl]imidazol-4-carboxamide;
  - 13) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thien-2yl]pyrrols-2-carboxamids;
  - 14) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2yl]cyclopentanecarboxamide;
- 25 15) W-[3-oarbamoyl-4.5,6,7-tetrahydrobenso[b]thien-2-yl]1cyanocyclopropanecarboxamide;
  - 16) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]N-acetylglycinamids;
  - 17) W-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
- 30 yl]pyrrole-3-carboxamide;
  - 13) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrabydrobenzo[b]thien-2yl]benzamide;
  - 19) W-{3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]4-pyrazolecarboxamide;

(125)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EP01/06763

- 66 -

- 20) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thien-2yl]picolinic amide;
- N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2yllnicotinic amide;
- 5 22) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2yllisonicotinic amide;
  - 23) N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]2pyrazinecarboxamide;
  - 24) N-(3-carbamoyl-4,5.6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]1-methylpyrrole-2-carboxamide;
  - 25) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]3-methyl-2-furoic amide;
  - 26) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]5-methylisoxazole-4-carboxamide;
- 15 27) N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thion-2-yl]3-methylisoxazole-4-carboxamide;
  - 28) N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yllthiophene-2-carboxamide;
  - 29) H-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
  - yl]thiophene-3-carboxamida; 30) N-[3-carbomoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-
  - yl]dl-pyroglutamic amide; 31) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]l-
- (aminocarbonyl)-1-cyclopropanecarboxamide;
  25 32) N-{3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b]thien-2-yl}o
  - toluic amide;
    33) N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b]thien-2-y1]5
    - methylisoxazole-3-carboxamide;
      34) N-[3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl]m-
  - toluic amide;
  - 35) N-[3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-y1]3-aminopyrazola-4-carboxamide;
  - 36) N-(3-carbamoy1-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2-yl)p-toluic amide;

(126)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/48290

PCT/EPUI/06763

- 67 -

- 37) N-(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thien-2yl)salicylic amide;
- 38) N-{3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thien-2-yll3hydroxybenzamida;
- 5 39) N-{3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2yl}cyclopentylacetamide;
  - 40) N={3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl}4hydroxybenzamide;
  - 41) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]5-norbornene-2-
- 10 carboxamide;
  - 42) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2fluorobenzamide;
  - 43) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-imidazolidone-4-carboxamide;
- 15 44) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3fluorobenzamide;
  - 45) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-
  - alanimemide;

    46) N-{3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1}4-
- fluorobenzamide;
  - 47) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3ureidopropionamide;
  - 48) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-2-acetamide;
- 25 49) N-[3-carbamoy1-5-isopropyl-thien-2-yl]thiophene-3acetamide;
  - 50) N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]3cyclopentylpropionamide;
  - 51) N-(3-carbamoyl-S-isopropyl-thien-2-
- 0 y1]cycloheptanecarboxamide;
  - 52) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,2dimethylhexanoic amide;
  - 53) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]alpha-(isopropylideneaminooxy)propionamide;

(127)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EPU1/06763

54) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thlen-z-yl]N,N-

- dimethyleuccinamic amide;
  55) N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl)urocanic amide;
- 56) W-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]phenylpropiolic

- 68 -

- amide;
- 57) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2-methylpyrazine-5-carboxamide;
- 58) N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3cyanobenzamide;
- 10 59) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]4
  - cyanobenzamide;
    60) N-{3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]N-methy1-1
    - proline monohydrate;
  - 61) N-[3-carbamoyl-S-isopropyl-thien-2-yl]cinnamic amide;
- 15 62) N-{3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl}3-{3-pyridyl}acrylic amide;
  - 63) N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-y1)3,5dimethylisoxarole-4-carboxamide;
  - 64) N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-yl]3-(4-pyridy1)-
- 20 acrylic amide;
  - 65) N-{3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl}2,3-dimethylbenzamide;
  - 66) N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thien-2-y1]2,4dimethylbenzamide;
- 25 67) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]2,5dimethylbenzamide;
  - 68) N-[3-carbamoy1-5-isopropy1-thlen-2-y1]2,6dimethylbenzamide;
  - 69) N- (3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,4dimethylbenzamide;
  - 70) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3,5dimethylbenzamide;
  - 71) W-[3-carbamoyl-5-1sopropyl-thien-2-yl]2phenylpropionamide;

(128)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48290

PC"F/F.P01/06763

- 69 -

- 72) B-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3phenylpropionamide;
- 73) W-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dlalpha-amino-n-butyramide:
- 5 74) N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yllotolylacetamide;
  - 75) N-[3-carbemoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]mtolylacetamide;
  - 76) N-(3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl)p-
- 10 tolylacetamide;
  - 77) N-[3-carbamoyl-5-isopropyl-thien-2-yl]3pyridimepropionamide;
  - 78) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)o-anisic amide;
  - 79) N-(3-oarbemoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-methylealicylic
- amide;
  - 80) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4-methylmalicylic amide;
  - 81) N-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]5-methylsalicylic amide;
- 20 82) N-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-methoxybenzamide;
  - 83) N-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-hydroxy-4wethylbeuzamide;
  - 84) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]p-anisic amide;
  - 85) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]phenoxyacetamide;
- 25 86) N-(3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-y1)2
  - hydroxyphenylacetamide;
  - 87) N-(3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-y1]3hydroxyphenylacetamide;
  - 88) N-[3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yl]4-
- 30 hydroxyphenylacetamide;
  - 891 N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-mandelic amide;
  - 90) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-hydroxy-o-toluic amide;
- 91) W-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl}alpha-
- 35 Eluorophenylacetamide;

(129)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PC"T/EP01/06163

- 70 -

- 92) W-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2fluorophenylacetamide;
- 93) N-[3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yl]3fluorophenylacetamide;
- 5 94) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]4fluorophenylacetamide;
  - 95) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(2-thienyl)acrylic amide;
  - 96) M-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-(3-thienyl)-
- 0 acrylic amide;
  - 97) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]3-[2-thienyl)propanoic amide;
  - 98) N-[3-carbamoy1-5-pheny1-thien-2-y1]2-chlorobenzamide;
- 99) N-(3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yl)3-chlorobanzamide:
- 15 100) N-(3-carbamoyl-5-phonyl-thian-2-yl)4-chlorobenzamide;
- 101) N-[3-carbamoy1-5-phenyl-thien-2-yl]N-propylmaleamic
  - 102) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thian-2-yl]N'-acetyl-dl-
- allylglycinamide;
  20 103) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thian-2-yl]N'-acetyl-dl-
- 20 103) N-[3-carbamoy1-5-pherry1-thien-2-y1]N'-acety1-dl
  prolinamide;
  - 104) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)3-(1-piperidine)propionamide;
  - 105) R-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-chloronicotinic
- 35 amide,

amide;

- 106) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]6-chloronicotinic amide;
- 107) N-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl}N{acetoacetyl}glycinamide;
- 30 108) N-[3-carbamcyl-5-phenyl-thien-2-yl]W'-acetyl-dl-valinamide;
  - 109) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]dl-alanyl-dl-alanine:
  - 110) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)indole-6-
- 35 carboxamide:

(130)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88270

PCT/E/P01/06763

-71 -

111) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]benzofuran-2carboxamide; 112) N-{3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]1-phenyl-1cyclopropanecarboxamide; 5 113) N-(3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2yllcycloheptylacetamide; 114) N- (3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl)alphamethylcinnamic amide; 115) N-[3-carbamoyl-5-phenyl-thien-2-yl]2-acetylbenzamide; 10 116) N-[3-carbamcyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-acetylbenzamide; 117) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]o-coumaric amide; 118) N-[3-carbamcyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-hydroxycinnamic amide; 119) N-[3-carbamcyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-hydroxycinhamic amide: 120) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]p-coumaric amide; 121) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4isopropylbenzamide; 122) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2-(3,5xylyl)acetamide; 123) N-[3-carbancyl-5-benzyl-thien-2-yl]phthalamic amide; 124) N-[3-carbamoyl-S-benzyl-thien-2-yl]N-carbamoylmaleamic amide, 125) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3dimethylaminobenzamide; 126) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)4dimethylaminobenzamide; 127) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]2dimethylaminobenzamide; 30 128) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N'-carbamyl-dlnorvalinamide; 129) W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)piperonylic amide;

130) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-carbamyl-dl-

valine;

(131)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/KP01/06763

- 72 -

- 131) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]alphafluorocionamic amide;
- 132) W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxy-4-methylbenzamide;
- 5 133) W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-2carboxamide;
  - 134) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yll4-hydroxy-3,5dimethylbenzamide;
  - 135) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-3-
- .0 carboxamide;
  - 136) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]benzyloxyacetamide;
  - 137) W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indole-5carbozamide;
  - 138) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-
- 15 dimetbylaminobutyramide;
  - 139) N-(3-carbamoy1-5-benzyl-thien-2-yl]indole-4-carboxamide;
  - 140) W-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]3-methoxysalicylic amide;
- 20 141) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]4-methoxysalicylic amide;
  - 142) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]5-methoxysalicylic amide;
  - 143) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl[5-
- 25 benzimidazolecarboxamide;
  - 144) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yll3-hydroxy-4methoxybenzamide;
  - 145) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]indazole-3carboxamide;
- 30 146) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]vanillic amide;
  - 147) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)4
    - hydroxyphenoxyacetamide;
  - 148) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]6-methoxysalicylic amide;

WU 01/98290

PCT/E:P01/06763

149) N-[3-carbamoyl-5-bensyl-thien-2-yl]4-

- imidazoleacetamide;
- 150) N-[3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]N-(2furoyl)glycinamide;
- 5 151) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl)6-carboxypurine;

- 73 -

- 152) N-(3-carbamoyl-5-benzyl-thien-2-yl]betamaleimidopropionamide;
- 153) N-[3-carbamoyl-5-bensyl-thien-2-yl]3,4-dihydro-2,2-dimethyl-4-oxo-2h-pyran-6-carboxamide;
- 10 154) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1acetylpiperidine-4-carboxamide;
  - 155) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl)1naphthoic amide;
  - 156) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2-
- 15 naphthoic amide;
  - 157) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4chloroselicylic amide;
  - 158) N- (3-carbamoy1-5-(1-phenylethy1)-thien-2-y1)5-chlorosalicylic amide;
- 20 159) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-chloro-4-hydroxybenzamide;
  - 160) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3chlorosalicylic amide;
  - 161) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl)N'-acetyl-
- 25 hydroxyproline;
  - 162) N-(3-carbamoyl-5-(1-phonylethyl)-thien-2-yl)quinaldic amide;
- 163) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yllquinoline-3-carboxamide;
- 30 164) N-[3-csrbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-4-carboxamide;
  - 165) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1isoquinolinecarboxamide;
- 166) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]quinoline-
- 35 6-carboxamide;

(133)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/KP01/06763

167) N- (3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl)quinoline-

- 74 -

- 8-carboxamide;
- 168) N-[3-carbamoyl-S-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]6acetamidohexanoic amide,
- 5 169) N-[3-carbamoyl-S-(1-phonylethyl)-thicn-2-yl]N'-acetyldl-leucinamide:
  - 170) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]N',N'-din-propyl-1-alaninamide;
  - 171) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl}N'-alpha-
- acetyl-l-asparaginamide;
  - 172) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]cinnoline-4-carboxamide;
  - 173) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2quinoxalinecarboxamide;
- 15 174) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3methylindene-2-carboxamide;
  - 175) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1-
  - methylindole-2-carboxamide; 176) N-[3-carbamcyl-5-(1-phecylethyl)-thien-2-yl]1-
  - methylindole-3-carboxamide;
- - 177) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2yl]indasolone-4-carboxamide;
  - 178) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3-cxo-1indancarboxamide:
- 25 179) N-{3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]1,2,3,4tetrabydro-2-naphthoic amide;
  - 180) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2indanylacetamide;
  - 181) N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethy1)-thien-2-yl]1-methyl-4-imidazole-acetamide;
  - 182) N-[3-carbamoyl-5-(1-phonylethyl)-thien-2yl]arecaidinamide;
  - 183) W- (3-carbamoyl-5- (1-phenylethyl)-thien-2-yl)3benzoylpropionamide;

(134)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/48290

PC"C/KP01/06763

184) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4methoxycinnamic amide; 185) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2methoxycinnamic amide; 5 186) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2yl]benzo[b]thiophene-2-carboxamide; 187) W-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]2isopropyl-2-phenylacetamide; 188) N-[3-carbamoyl-5-(1-phenyletbyl)-thien-2-yl]N'acetylanthranilic amide; 189) N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]4acetamidobenzamide; 190) N-[3-carbamoy1-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]hippuric amide: 15 191) N-(3-carbamoyl-5-(1-phenylethyl)-thien-2-yl]3acetamidobenzamide; 192) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)3,4methylenedioxyphenylacetamide; 193) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)nicotinuric amide; 194) N-{3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thlen-2-y1}4isopropoxybenzamide; 195) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)3-(diethylamino) propionamide; 25 196) N-[3-oarbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5dimethoxybenzamide; 197) N-[3-carbemoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6dimethoxybenzamide; 198) H-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)1,4dimethoxybenzamide; 199) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1,5- ${\tt dimethoxybenzamide;}$ 

200) N- (3-carbamoy1-4,5-dimethy1-thien-2-y1]2-

mothoxyphenoxyacetamide;

(135)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

WU 01/8220

PCT/EP01/06763

- 76

201) N-(3-carbamoy1-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1thymineacetamide; 202) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]indole-3acetamide; 5 203) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-(2-thenoyl)propionamide; 204) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thiem-2-yl]3-chloro-4methoxybenzamide: 205) N-{3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl}5-methylindole-2-carboxamide; 206) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]5-chloro-2methoxybenzamide; 207) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-(2carboxyphenyl)pyrrole; 15 208) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(1-H-pyrrol-1-yl)benzamide; 209) N-[3-carbamoy1-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-methyl-3indoleacetamide; 210) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)2-methyl-lhbenzimidazole-5-carboxamide; 211) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2-(trifluoromethyl)benzamide; 212) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yll3-(trifluoromethyl) benzamide; 25 213) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)4-(trifluoromethyl) benzamide; 214) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromone-2. carboxamide;

215) N-[3-carbamoyl-4.5-dimethyl-thien-2-yl]5-

216) N-{3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]chromome-3-

217) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3-hydroxy-2-

hydroxyindole-2-carboxamide;

quinoxalinecarboxamide;

carboxamide:

(136)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/EPUI/06763

- 77 -

218) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]1-phenyl-1cyclopentanecarboxamide; 219) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,3dichlorobenzamide: 5 220) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,4dichlorobenzamide; 221) N-[3-carbasoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,5dichlorobenzamide; 222) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]2,6dichlorobenzamide; 223) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4dichlorobenzamide; 224) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,5dichlorobenzamide; 15 225) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4oxophenylamino-2-butenoic amide; 226) N-{3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4-(dimethylamino)cinnamic amide; 227) N-[3-carbamoyl-4.5-dimethyl-thien-2-yl]N'cbloroacety1-dl-2-amino-n-butyramide; 228) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]3,4methylenedioxycinnamic amide; 229) N-(3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl)7methoxybenzofuran-2-carboxamide; 25 230) N-[3-carbamoyl-4,5-dimethyl-thien-2-yl]4benzoylbutyramide; 231) N-{3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]benzo[b]thiophene-232) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-betaalaninamide;

233) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-dl-

234) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-benzoyl-dl-

phenylglycinamide;

alaninamide;

(137)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/48290

PCT/EPU1/06763

- 78 -

235) N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-methylhippuric amide; 236) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]o-hydroxyhippuric anide; 5 237) N-[3-carbamoyl-4-mathyl-thien-2-yl]N'-(furan-2-ylacryl)-glycinamide; 238) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl] (3,5dimethoxyphenyl)acetamide; 239) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5-dimethoxy-4methylbenzamide; 240) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl] (2,4-dimethoxyphenyl) -acetamide; 241) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-(2thienoyl)butyramide; 15 242) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]4-(methylsulfonyl)benzamide; 243) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2yl]phenylsulfonylacetamide; 244) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3indolepropionamide; 245) N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl)3-(methylsulfonyl)benramide; 246) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-methyl-3indoleacetamide; 25 247) M-{3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl}2-(methylsulfonyl)benzamide; 248) N-[3-carbamoy1-4-methyl-thien-2-y1]4sulfonamidobenzamide, 249) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-1phenylpyrazole-4-carboxamide; 250) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methyl-3phenylisoxazole-4-carboxamide; 251) N-[3-carbamoy1-4-methyl-thien-2-yl]2-hydroxy-5-(1 h-

pyrrol-1-yl)benzamide;

(138)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/98290

PCT/EP01/06763

252) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]\*-methyl-2-phenyl1,2,3-triasole-5-carboxamide;
253) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]N'-acetyl-diphenylglycinamide;
5 254) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,3dimethoxycinnamic anide;
255) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2-

. 79 -

benzimidazolepropionamide; 256) N-[3-carbanoyl-4-methyl-thien-2-yl]2.5-

256) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,5-

dimethoxycinnamic amide;

257) W-{3-carbamoy1-4-methyl-thien-2-yl}3,4dimethoxycinnamic amide;

258) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3,5dimethoxycinnamic amide;

260) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionamide;

261) N-(3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]9-

20 fluorenecarboxamide;

262) N-[3-carbamoy1-4-methy1-thien-2-y1]6-chloro(2H)-1-benzopyrau-3-carboxamide;

263) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]epsilon-maleimidocaproic amide;

25 264) N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-methoxyindole-2carboxamide:

265) N-{3-carbamoy1-4-methyl-thien-2-yl]2,3,4trimethoxybenzamide;

266) W-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]5-hydroxyindole-3acetamide;

267] N-[3-carbamoyl-4-methyl-thien-2-yl]2,4,5trimethoxybenzamide;

268) N-[3-carbawoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yll3,4.5-trimethoxybenzamide;

(139)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88270

PCT/E:P01/06763

- 80 -

- 269) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2,4,6-trimethoxybenzamide;
- 270) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-clpyridin-2-yl]3-chlorobenzo[b]thiophens-2-carboxamide;
- 5 271) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno{2,3-clpyridin-2-yl[3-(phenylsulfonyl)propionamide,
  - 272) N-[3-carbamoyl-6-mathyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-toluenesulfonylacetamide;
  - 273) 8-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrabydrothieno[2,3c]pyridin-2-y1|4-methylsulfonylphenylscetamide;
  - 274) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-
  - c!pyridin-2-yl|5-fluoroindole-3-acetamide;
    275) N-{3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c|pyridin-2-yl]3-phthalimido-propionamide;
- 15 276) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c|pyridin-2-yl|5-methoxy-2-methyl-3-indoleacetamide;
  - 277) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3
    - clpyridin-2-yl[5-methoxy-1-indenone-3-acetamide;
  - 278) N-(3-carbamoyl-6-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno(2, 3-
  - clpyridin-2-yll5-(4-chlorophenyl)-2-furoic amide; 279) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothleno[2,3-
  - c]pyridin-2-yll6-chlorokynurenic amida; 280) N-(3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3c]pyridin-2-yll#'-(4-chlorophenyl)maleamic amida;
- 25 281) N-(3-carbemoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrabydrothieno(2,3-clpyridin-2-yl|N'-p-tosylglycinamide;
  - 282) N-[3-carbamcyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]5-chloroindole-2-carboxamide,
  - 283) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrabydrothieno[2,3c[pyridin-2-yl]N'-(1-naphthyl)maleamic amide;
    - 284! N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]3-iodobenzamide;
    - 285) N-[3-carbamoyl-6-mathyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodobenzamide;

(140)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88290

PCT/9:P01/06763

-81-

- 286) N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3c]pyridin-2-yl]N-n-tolylphthalamic amide;
- 287) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3c]pyridin-2-yl]W'-acetyl-dl-histidine;
- 5 288) N-[3-carbamoy1-6-methy1-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-y1]3-acetamino-6-bromobenzamide;
  - 289) N-[J-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-acetamido-5-bromobenzanide;
  - 290) N-(3-cartamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]2-iodophenylacetamide;
  - 291) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-iodophenylacetamide;
  - 292) S-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]B-(3-carbamanidopropyl)-1,3-
- 15 dimethylxanthine;
  - 293) N-{3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothleno{2,3-.c}pyridin-2-yl|7-bromokynurenic amide;
  - 294) N-[3-carbenoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yliN'-benzoyl-dl-phenylalaninamide.
- 20 295) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl[indole-3-butyramide;
  - 296) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4-ohloroindole-3-acetamide;
  - 297) N-{3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl|dl-desthiobiotin;
  - 298) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl]4,6-dichloroindole-2-carboxamide;
  - 299) N-[3-carbamoyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiono[2,3-c]pyridin-2-yl]N'-benzoyl-histidinamide.

30

30. A process for preparing the 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophens of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II)

(141)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU 01/88270

PCT/EP01/26763

R<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>

- 82 -

wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined in claim 10, with a compound of formula (III)

Rj-cox (M)

5 wherein R, is as defined in claim 10 and X is hydroxy or a suitable leaving group; and, if desired, converting a 2aminocarbonyl-3-carboxamido-thiophene derivative of formula (I) into another such derivative of formula (I), and/or into a salt thereof.

31. The process of claim 30 wherein the X leaving group, within formula (III), is a halogen arom.

32. The process of claim 30 wherein X is hydroxy, chlorine 15  $\,$  or bromine.

33. A library of two or more compounds selected from 3-aminocarbonyl-2-carboxawido-thiophene derivatives of formula (I)

20

wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently from each other, hydrogen, halogen or an optionally substituted group selected from aryl, straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or aryl C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;
or, taken together with the thiophane bond to which they

(142)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

W/U 01/H8290

PCT/EP01/86763

- 83 -

are linked, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form a -(Cli<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(NR<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-(Cli<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- group wherein m and p are, each independently, an integer form 1 to 3, n is 0 or 1 and m+n+p is an integer from 3 to 5; and R<sub>4</sub> is hydrogen or an optionally substituted straight or 5 branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group,

- $R_3$  is a group, optionally further substituted, selected from:
- straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl or C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl;
- 10 ii) aryl;
  - iii) 3 to 7 membered carbocycle;
  - iv) 5 to 7 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur; or a pharmaceutically acceptable salk thereof.
  - 34. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a 3-aminocarbonyl-2-carboxamido-thiophene of formula (I) as defined in claim 10 and, at least, one pharmaceutically acceptable excipient, carrier or diluent.
  - 35. A pharmaceutical composition according to claim 34 further comprising one or more chemotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.
- 36. A product or kit comprising a compound of claim 10 or a pharmaceutical composition thereof as defined in claim 34, and one or more chamotherapeutic agents, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in 30 anticancer therapy.
  - 37. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, for use as a medicament.

(143)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

WU GIARISO

PCT/EP01/06763

- 84

38. Use of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, in the manufacture of a medicament for treating diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity.

39. Use according to claim 38 for treating tumors.

(144)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

#### 【国際公開パンフレット(コレクトパーション)】

HIZHINTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED CADER THE PATENT COUPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



#### 

(43) International Publication Date 27 December 2001 (27,12,2001)

PCT

WO 01/98290 A3

- (SI) International Patent Classification?: C07D 333/38, 41504, 41204, 44904, 51504, AAIP 3568
- (22) International Filing Date: 14 June 2001 (14-th-)2001)
- (25) Filing Linguage:

- (30) Priority Data: (A/5m\_55))
- (A) Profits one.
  (A) Profits of the Company of Series one of 15th PHARM SECTAL SEA. (ITAT): Via Rabert Koch. 12.
  120152 Mam (IT).

  \*\*Company of the Company of Series one of the Company o

Forfish
Fatish
Fatish
Forfish
Forfish
Forfish
Forfish
CG. S. MW. 812. SD. SL. SZ. TZ. CG. ZW. Excelled
Forfish
Forfish
Forfish
Forfish
Forfish
CG. CG. CH. CW. DE. DK. ES. Pt. PK. GH. GH. GH. H.
T. L. D. MC. DK. PT. SE. TRE. OHAT parter 88th M. AT.
EC. CG. CG. CH. GW. 840. MR. RA. SN. TD. TG.

(NI) Date of publication of the international search report: 10 ktay 2022

St.) Designs of States numbered: A.P., AG, A.M., AT, AU, AT, AU, AZ, BA, BB, BQ, BB, BY, BZ, CA, CH, CN, CD, CH, CU, and o'color reads and other references on the Year AZ, BA, BB, BQ, BB, BY, BZ, CA, CH, CN, CD, CH, CU, and o'color region and the formation of the PCF to Lorent.

**A3** 

(57) Astract: Compounds which are I-aminous though I-carbasemide-this photo derivation or plurasecotically acceptable sales

the of a gather with phonoacusical compositions of opening them are disclosed; these compounds or compositions are traded
in the members of discusse caused by matter procedured with an althout protein Linear activity and as concerned proliferation
discretes, Althourer's absence, steal intentions, associatement discretes and member programme the others.

(145)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

#### 【国際調査報告】

	F ERNATIONAL SEARCH	REPORT	Ft. 40mm/ Age	A		
		/06763				
	C070333/38 C070333/68 C070417 A61P35/00			515/04		
	amerimment Progra Commission (PG) in la port-militari cineal. SEA RCHCO	CORRES AND INC				
Vinner or	representation sensetical episophicalism pysicon indured by classifica-	ion syments)				
IPC 7	CO7D A61P					
	en searched other then enterior declarate for its colors that					
	ternal, MP3 Data, FAJ, CHEN ABS Dat		dearth ferms used			
_	ENTS CONGIDERED TO BE RELEVANT					
Comdod.	(Jadica of decurrent, with practition, where appropriate, of the w	apermy bishriches		Relevant to grains hip.		
X	WO 93 03040 A (TAISHO PHARMA CO 18 February 1993 (1993-02-18) Cited in the application CAPLUS: RN 150113-80-7; RN 15911 Claims			10,11. 25,33-37		
x	EP 0 004 931 A (BAYER AG) 31 October 1979 (1979-10-31) examples 42,43			10,11,33		
x	DE 28 18 (01 A (1CI LTD) 2 November 1978 (1978-11-02) example 4 —-			10,11		
		-/	,			
			1			
<b>I</b> •	the becoment two copies of the forest report of the C	Y reset tonty	nement politics	a motor		
*Diseased collegence and lated disclarated as:  *If the discounced auditivities after the literational Bling dulls or perform inflaming the general state of the and which is performed that comprehence the of posterior environce annequate the of posterior environce annequate the of posterior environce annealment of the posterior or environce annealment or performed annealment or the province or desired.						
To color accuract les published on or destrie informational they dead.  "I description of their properties of the public destroit or experience of the public destroit or experience of their public destroit or destroit or experience of their public destroit or experience or experienc						
*P decume	andy					
	Date of the solid couplelies of lite returned small service  4 Narich 2002 19/03/2002					
	THE REPORT OF THE SA	AMERICAN AFRON				
	Future (1) Pales (1) Pales P. R. Shith Pales (1) Pales (1) N 1739 147 (1) 1	Schmid,	A			

page 1 of 2

PCT/EP 01/05/63		F ERNATIONAL SEARCH REPORT	ics. Algorit Apr	oligation (to	
### CONTINUOUS OF THE PROPERTY OF A PART OF THE PART OF A CONTENENT PRINCE STATE OF THE PART OF THE PA		PCT/EP			
DD 240 891 A (UNIV HALLE WITTENBERG) 19 Rovember 1986 (1986-11-19) 19 Cited in the application opage 2, table 1, 1st and 2nd line (cf. also CA: 113(1990):40617)  R. PECH; R. BOEMM: "On threno-compunds. Part 15. Reaction of 2-mainothiophenes with bismothylthiomethylene derivatives" PHARMAZIE, vol. 48, no. 4, 1993, pages 257-159, IPO01061666 page 259, table 3, compound "O"  X. B. IDDON, H. RHAN, B.L. LIM: "AZOLES: 10,11 PART 7. A CONVENIENT SYNTHESIS OF THIEND 2,3-D11MIDAZOLESS J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I vol. 7, 1987, pages 1457-1463, XPO01057768 cited in the application PAGE 1459, COMPOUNDS 45, 46  A. MO 98 52558 A (CHEN JIRSHAN :PAULSEN HOLER (DE): RANCES CEPALD (US): REMICK JOEL J 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, 11ne 26 -page 7, line 5; chaims 1-15  A. MO 98 52559 A (WILD HANNO :LEE WENDY (US): 1-39 SINTH ROGER A (US): WOOD JILL E (US):) 26 Rovember 1998 (1998-11-26) page 1, 11no 30 -page 7, line 9; claims	CAContinuation DO	CLINENTS CONSIDERED TO BE RELEWANT			
DD 240 891 A (UNIV HALLE WITTEMBERG)  19 Rovember 1986 (1986—11-19)  cited in the application page 2, table 1, ist and 2nd line (cf. also CA: 113(1990):40517)  1				Robert to class No.	
19   Rovember 1985 (1986-11-19)   Cited in the application   page 2, table 1, 1st and 2nd line   (cf. also CA: 113(1990):40617)					
Fart 15. Reaction of 2-aminothiophenes	19 c1	November 1986 (1986-11-19) ted in the application ge 2, table 1, 1st and 2nd line		10,11	
PART 7. A CONVENIENT SYNTHESTS OF INTERO-2,-0-DINIDAZOLES* J. CHER. SOC. PERKIN TRANS. 1 vol. 7, 1987, pages 1457-1463, XP001057768 cited in the apolication PAGE 1459, COMPOUNDS 45, 46  A MO 98 52558 A (CHEN JINSHAN :PAULSEN HULGER (DE); RANGES LERALD (US); RENICK JOEL) 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, 11ne 26 — page 7, 19ne 5; chains 1-15  A WO 98 52559 A (WILD HANNO :LEE WENDY (US); SNITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US); 26 Rovember 1998 (1998-11-26) page 1, 11ne 30 — page 7, 11ne 9; claims	Pa W1 PM V0 XP	rt 15. Reaction of 2-aminothiophenes th bismethylthiomethylene derivatives" ARMAZIE, L. 48, no. 4, 1993, pages 257-159, 001061686		10,11	
HOLEGE (DE); RANCES GERALD (US); REMICK  JOEL J 26 November 1998 (1998-11-26) page 6, 11ne 26 -page 7, 11ne 5; claims 1-15  A WO 98 52559 A (WILD HANNO :LEE WENDY (US): SRITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US): 26 Rovember 1998 (1998-11-26) page 1, 11ne 30 -page 7, 11ne 9; claims	PA TH J. Vo	BI 7. A CONVENIENT SYNTHESIS OF ISHO-2,3-DIMIDAZOLES* CMEM. SDC. PERKIN TRANS. I 1. 7, 1987, pages 1457-1463, XPO01057768 ted in the application		10,11	
SMITH ROBER A (US): MOOD JILL E (US):) 26 November 1998 (1998-11-26) page 1, 11ne 30 -page 7, 11ne 9; claims	HQ JO pa	LGER (DE); RANGES GERALD (US); RENICK EL) 26 November 1998 (1998-11-26) ge 6, line 26 -page 7, line 5; claims		1-39	
' 1	SM 26 pa	ITH ROGER A (US); WOOD JILL E (US);) November 1998 (1998-11-26) ge 1, line 30 -page 7, line 9; claims		1-39	

page 2 of

(147)

JP 2004 501146 A 2004.1.15

Patent decument		Addication		Forest tarrier		01/06763 Publication
cyled to esercy rebort		COLO		wamper(T)		date
WO 9303040	A	18-02-1993	AU	2390792		02-03-1993
			WO	9303040	A1	18-02-1993
EP Q004931	A	31-10-1979	ΟE	2817449	Al	31-10-1979
			BR	7902392		23-10-1979
			DE DK	2960554		05-11-1981
			EP	161279 0004931		22-10-1979 31-10-1979
			JP	54140725		01-11-1979
			US	4240820	A	23-12-1980
DE 2818101	A	02-11-1978	68	1583377	A	28-01-1981
			ÇH	631197		30-07-1982
			DE	2818101		02-11-1978
			ES Fr	469122		16-11-1978
			7 K	2388860 1094933		24-11-1978 10-08-1985
			JP	53146731		20-12-1978
DD 240891	A	19-11-1986	00	240891	AI	19-11-1986
WO 9852558	A	26-11-1998	AU	7585498	A	11-12-1998
			Đ€	1019040		08-02-2001
			E.P	1019040		19-07-2000
			ES JP	2151467 2001526687		01-01-2001 18-12-2001
			WO	9852558		26-11-1998
WO 9852559	A	26-11-1998	AU	7585598	A	11-12-1998
	•••		DE	986382		25-01-2001
			EP	0986382		22-03-2000
			EŞ	2153337		01-03-2001
			JP UO	2002500650 9852559		08-01-2002 26-11-1998

JP 2004 501146 A 2004.1.15

フロントペー	プの続き				
(51) Int. Cl. 7		FI			テーマコード(参考)
A61K	31/416	A61K	31/416		
A61K	31/4178	A61K	31/4178		
A61K	31/4184	A61K	31/4184		
A61K	31/4192	A61K	31/4192		
A61K	81/422	A61K	31/422		
A 6 1 K	31/4365	A61K	31/4365		
A61K	31/4436	A61K	31/4436		
A61K	31/4535	A61K	31/4535		
A61K	31/4709	A61K	31/4709	•	
A61K	31/4725	A61K	31/4725		
A61K	31/497	A 6 1 K	31/497		
A61K	31/498	A61K	31/498		
A61K	31/502	A61K	31/502		
A61K	31/506	A61K	31/506		
A61P	9/00	A61P	9/00		
A61P	9/10	A 6 1 P	9/10		
A61P	13/08	A61P	13/08		
A61P	13/12	A61P	13/12		
A61P	17/06	A61P	17/06		
A61P	25/00	A61P	25/00		
A61P	29/00	A61P	29/00		
A61P	31/12	A61P	31/12		
A61P	33/00	A61P	33/00		
A61P	35/00	A61P	35/00		
A61P	35/02	A61P	35/02		
A61P	43/00	A61P	43/00	1 1 1	
C07D	333/68	C07D	333/68	<b>ZCC</b>	
C07D	409/12	C07D	409/12		
C07D	413/12	C07D	413/12		
C07D	495/04	C07D	495/04	105A	

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UX, VN, YU, XA, XW

```
    (72)発明者 フアンチエツリ、ゲニエーレイタリー国、イー20147・ミラン、ピア・モンテクツコリ・8
    (72)発明者 ペパレツロ、パオロイタリー国、イー27100・パピア、ピアツツア・サン・ピエトロ・イン・チエル・ドーロ、7/ア
    (72)発明者 パラシ、マリオイタリー国、イー20142・ミラン、ピア・モンクツコ・24/アドターム(参考) 4C023 HAO5
```

4C063 AA01 BB09 CC92 CC94 DD04 DD06 DD10 DD12 DD14 DD15 DD22 DD25 DD28 DD29 DD31 DD34 DD42 DD51 DD75 DD78

(149)

JP 2004 501146 A 2004. 1. 15

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.